

ELEKTRO-OPTISCHE
UNTERSUCHUNGEN DES
FIBRINOGEN-FIBRIN-SYSTEMS
AM HALBLEITER-ELEKTROLYT-KONTAKT

von

Johann-Peter Baurschmidt
aus Rothenburg/Saale



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ELEKTRO-OPTISCHE
UNTERSUCHUNGEN DES
FIBRINOGEN-FIBRIN-SYSTEMS
AM HALBLEITER-ELEKTROLYT-KONTAKT

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Johann-Peter Baur Schmidt

aus Rothenburg/Saale

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaftlichen
Fachbereichen der Universität Erlangen - Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung

1.11.1976

Vorsitzender der Promotionskommission

Prof. Dr. H. Remmert

Erstberichterstatler

Prof. Dr.-Ing. M. Schaldach

Zweitberichterstatler

Prof. Dr. N. Fiebiger

Drittberichterstatler

Prof. Dr. K.T. Schricker

INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	3
B.	GRUNDLAGEN	11
	1. Die Potentialverteilung und Modell der Austauschreaktionen an der Phasengrenze Halbleiter/Elektrolyt	14
	2. Elektrochemische und optische Eigenschaften der Germaniumelektrode	20
	3. Die optischen Parameter des Fibrinogen/ Fibrin - Systems	32
	4. Das elektro-optische Meßverfahren	36
C.	VERSUCHSAUFBAU UND SIGNALAUSWERTUNG	39
	1. Versuchsaufbau	39
	a. Elektronischer und optischer Meßaufbau	41
	b. Die unterschiedlichen Beleuchtungssysteme	43
	2. Signalauswertung	47
	a. Meßverfahren zur Bestimmung der Band- verbiegung	49
	b. Bestimmung der Fibrinogen/Fibrin Konzentration	54
D.	MESSUNG UND DISKUSSION DER POTENTIALABHÄNGIGKEIT DER FIBRINBILDUNG AN DER GERMANIUMELEKTRODE	57
	1. Die Fibrinbildung im Bereich geringer anodischer Stromdichten	58
	a. Zyklische Polarisationskurven	58
	b. Der Einfluß unterschiedlicher Dotierungen	65

2. Die Fibrinbildung im Bereich des anodischen Grenzstroms	69
3. Die Potentialabhängigkeit der Kinetik der Fibrinpolymerisation	77
E. DISKUSSION DER MESSERGEBNISSE UND MODELL-VORSTELLUNGEN	91
1. Mechanismus der Fibrinpolymerisation an einer Festkörperoberfläche	92
a. Die Energietermverteilung im Fibrinogen und Fibrinmonomer	93
b. Die Oberflächenfeldstärke	96
c. Das System Zinndioxid (SnO_2) - Fibrinogen	97
d. Die Fibrinpolymerisation als elektrochemische Reaktion	100
2. Kriterien für die Entwicklung antithrombogener Werkstoffe	105
a. Das System Prothrombin/Thrombin	106
b. Der Austauschstrom in Abhängigkeit von der Leitfähigkeit der Festkörperoberfläche	107
F. ZUSAMMENFASSUNG	111
LITERATUR	114
VERWENDETE SYMBOLE	121

A. Einleitung und Problemstellung

Der Stand der Entwicklung von Biomaterialien für einen temporären oder permanenten Ersatz von Körperfunktionen oder geschädigten Organen läßt sich durch eine noch nicht ausreichende Körperverträglichkeit kennzeichnen. Dies trifft insbesondere auf Implantatmaterialien für den Einsatz im kardiovaskulären System zu, deren Oberflächen sich ständig im Kontakt mit dem Blut befinden. Als Kriterium zur Beurteilung der Eignung eines Implantats für den Langzeiteinsatz wird die aus den noch größtenteils unbekannten Wechselwirkungen zwischen der Festkörperoberfläche und dem Blut resultierende Blutverträglichkeit angesehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit liegt in der Ausnutzung bekannter Eigenschaften eines Festkörper/Elektrolyt-Kontakts, um den Reaktionsmechanismus einzelner am Gerinnungssystems beteiligter Blutproteine mit der Oberfläche näher zu untersuchen und damit die notwendigen Voraussetzungen für die Entwicklung von Implantatwerkstoffen zu finden.

Untersuchungen über den Einfluß der Materialeigenschaften auf die Thrombusbildung, als dem Endprodukt eines mehrstufigen Aktivierungsprozesses, ist auf die Zeit von 1960 bis 1965 zurückzuführen. Die Arbeiten von BODDY, BRATTAIN und SAWYER (1) begründeten diese Untersuchungen zum erstenmal mit Mitteln der Elektrochemie. Die Arbeiten von ABRAMSON (2) zeigten, daß eine Reihe von korpuskulären Blutbestandteilen eine negative Oberflächenladung tragen. SAWYER (3) fand einen Zusammenhang bei der Elektrolyse von Blut zwischen der Thrombenbildung und der Polarisierung. Diese in-vivo und in-vitro durchgeführten Experimente gaben erstmals einen Hinweis auf einen elektrochemischen Mechanismus der Gerinnung an einer Implantatoberfläche (4-6). Historisch bemerkenswert ist der dabei rein empirisch gefundene Zusammenhang zwischen der Funktionsdauer eines Implantats und dem Normalpotential eines Metalls. Hierbei wurden Ringe verschiedener Metalle der elektrochemischen Reihe in der Vena cava und in der Aorta von Versuchstieren implantiert und die Zeit bis zum vollständigen Verschluß ermittelt.

Die Ergebnisse sind in Abb. 1 dargestellt und zeigen eine zunehmende Funktionsdauer, je niedriger das Normalpotential des Metalls ist.

Dieser Zusammenhang muß jedoch aus heutiger Sicht als eine mehr zufällige Korrelation angesehen werden, da zwischen der Potentialeinstellung an der Phasengrenze Implantat - Blut und der theoretischen Größe des Normalpotentials keine eindeutige Verknüpfung besteht. Darüberhinaus wird das anti-

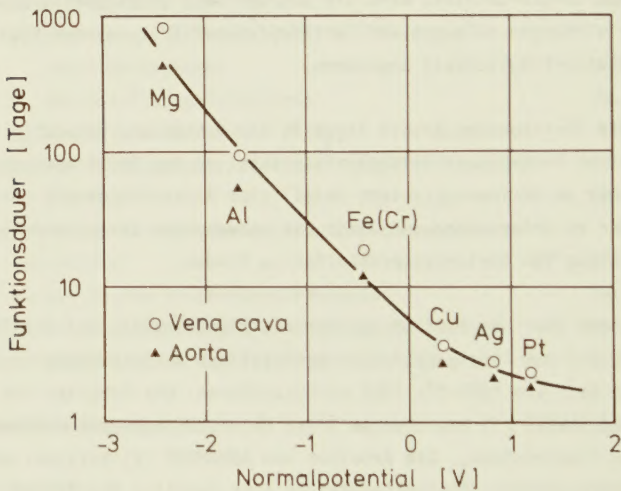


Abb. 1 Abhängigkeit der Funktionsdauer metallischer Implantatmaterialien im kardiovaskulären System vom Normalpotential (nach SAWYER (1))

thrombogene Verhalten der Metalle Aluminium und Magnesium durch die Ausbildung von Deckschichten mit zum Teil halbleitenden Eigenschaften bestimmt, deren elektrochemischer Zustand sich nicht im Rahmen eines Normalpotentials systematisch charakterisieren läßt. Trotz dieser Einschränkung

bildeten diese Ergebnisse die Arbeitshypothese und führten zu vielseitigen Bemühungen, medizinisch interessante Substanzen durch eine geeignete Oberflächenbehandlung zu präparieren (7), um damit die für die Antithrombogenität eines Implantatmaterials notwendige negative Oberflächenladung zu erzeugen. Zwar bestätigte sich für die Polymere, daß sich mit einer negativen Ladung für kurze Zeit ein antithrombogenes Verhalten erreichen ließ, jedoch kommt es in Folge der Adsorption aus dem Blut zur Abschirmung der in der Polymeroberfläche fixierten negativen Ladungen und damit zum Verlust der Funktion (8, 9).

Die Schwierigkeiten, geeignete Kriterien für die Materialentwicklung zu finden, lagen in der Nichtbeachtung der Phasengrenzphänomene, die als Ursache der Wechselwirkungsprozesse anzusehen sind. Erst die Untersuchungen von STONER (10) und SAWYER (11) an selektiven Aktivierungs- und Umsetzungsstufen des kaskadenartig ablaufenden Gerinnungsmechanismus ließen Ansätze erkennen, die nicht ein statisches Verhalten der einzelnen Komponenten, sondern vielmehr einen dynamischen Vorgang bei der Thrombenbildung, verbunden mit einem Ladungsträgerdurchtritt, zugrundelegten.

Zum weiteren Verständnis sollen die wesentlichen Stufen des Gerinnungssystems an Hand der Abb. 2 diskutiert werden. Der Vorgang der Aktivierung der ersten Stufe der Gerinnung, die durch die Bildung von Gewebs- oder Blutthrombokinasen sowie deren Wechselwirkung mit weiteren Faktoren eingeleitet wird, entspricht weitgehend dem Stand der heutigen Kenntnis (12). Für den Aktivierungsvorgang an Implantatmaterialien wird der spontan einsetzende Adsorption von Blutproteinen besondere Bedeutung beigemessen; sie bewirkt neben einer erhöhten Plättchenadhäsion auch die Aggregation, die dann unter Beteiligung des sog. Plättchenfaktors an der primären Aktivierung des Thromboplastins teilnimmt (13). In der zweiten Gerinnungsstufe entsteht unter der Einwirkung von Thromboplastin auf das Prothrombin das proteolytisch wirksame Enzym Thrombin, das in der letzten Stufe das Plasmaprotein Fibrinogen zum Fibrin umwandelt. In diesem Zusammenhang werden durch den Angriff des Thrombins zwei Fragmente, die Fibrinopeptide

Reaktionsfähigkeit vom Elektrodenpotential, wobei die Vermutung, daß die beiden Reaktionen mit dem Durchtritt von Ladungsträgern durch die Phasengrenze verbunden seien, postuliert wurde. Als Beweis führte STONER (15) elektronenmikroskopische Aufnahmen an, die zeigten, daß die Polymerisation von Fibrinogen zum Fibrin mit Hilfe der Elektrolyse bei einer anodischen Polarisierung mit dem im natürlichen Gerinnungsablauf enzymatisch gebildeten Fibrin morphologisch identisch ist.

Die qualitative Übereinstimmung zwischen den am Vollblut gewonnenen Ergebnissen und dem Verhalten einzelner gerinnungsspezifischer Proteine zeigt deutlich den Einfluß elektrochemischer Eigenschaften der Phasengrenze und bildet damit den Ansatzpunkt für die hier durchgeführten Untersuchungen, insbesondere da der materialspezifische Einfluß auf Grund der bisherigen Ergebnisse offen bleibt.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die quantitativen Zusammenhänge der potentialabhängigen Umsetzungsreaktionen Fibrinogen/Fibrin und Prothrombin/Thrombin allgemein an der Phasengrenze Festkörper/Elektrolyt zu ermitteln, um die wesentlichen Voraussetzungen für die Entwicklung blutverträglicher Materialien anzugeben.

In diesem Zusammenhang wird der Umwandlung des Fibrinogens zum polymeren Fibrin eine besondere Bedeutung beigemessen, da diese Reaktion nicht nur als letzte irreversible Stufe des Gerinnungssystems die Thrombenbildung direkt beeinflußt, sondern darüber hinaus durch eine im Vergleich zu den übrigen Blutproteinen erheblich intensivere Adsorptionsfähigkeit an Implantatoberflächen auf die Plättchenaggregation einwirkt und damit indirekt zur Verminderung der Blutverträglichkeit beiträgt (8).

Für die Durchführung der im Rahmen dieser Arbeit notwendigen Untersuchungen werden im folgenden die Fakten des Systems Fibrinogen/Fibrin zusammengefaßt und das Reaktionsmodell als Arbeitshypothese aufgestellt.

Fibrinogen findet sich im Blutplasma in einer Konzentration von ca. 3 mg/ml. Es setzt sich aus drei Paaren von Peptidketten zusammen, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Das Molekulargewicht der hantelförmigen Molekel mit einer Länge von ca. 440 Å und einem Durchmesser von ca. 50 Å beträgt 340 000 (17).

Zur Charakterisierung der Umsetzungsreaktionen werden Parameter festgelegt, die in Anlehnung an bekannte Begriffe der Festkörperphysik und Elektrochemie eine Beschreibung der materialspezifischen Eigenschaften beider Phasen - des Implantats und der Reaktionspartner - ermöglichen. Im einzelnen interessiert die Energie der durch die Phasengrenze hindurchtretenden Ladungsträger, ihre Art und Konzentration, die eine Beschreibung der Vor- und Endzustände der Umsetzung im Reaktionsraum vor der Elektrode ermöglichen.

Zum Verständnis der Reaktion dient das in Abb. 3 dargestellte schematische Modell. Es handelt sich dabei um die Austauschvorgänge an der Oberfläche für die irreversibel ablaufende Polymerisation des Fibrinogens zum Fibrin. Die elektrochemisch induzierte Bildung der aktivierten Stufe, dem Fibrinmonomer, erfolgt bei in-vitro Untersuchungen durch ein von außen angelegtes Elektrodenpotential V_E ; analog dem im natürlichen Gefäßsystem an der Phasengrenze Implantat - Blut entstehenden Mischpotential V_R . Nach der Adsorption werden Ladungsträger zwischen dem Protein und der Oberfläche ausgetauscht. Die daraus resultierenden Monomere bilden anschließend und ebenfalls unter dem Einfluß des Potentials Zwischenpolymere, die schließlich 3-dimensional vernetzen.

Als Grundlage zur Beschreibung des wechselseitigen Ladungsträgeraustauschs wird das System nach Art einer Redoxreaktion im wässrigen Elektrolyten dargestellt, wobei der Austausch nur dann erfolgen kann, wenn die Energieniveaus der Redoxpartner die quantenmechanische Bedingung isoenergetischer Niveaus erfüllen. Für die Untersuchungen lassen sich bereits aus diesen einfachen Betrachtungen die experimentellen Maßnahmen erkennen, wobei die

Festkörpereigenschaften sowohl der Halbleiter, Metalle und Isolatoren erfaßt werden. Aufgrund der Erfahrungen in der Festkörpermodulationsspektroskopie lassen sich, wie in früheren Fällen (18 - 22), die umfassenden Er-

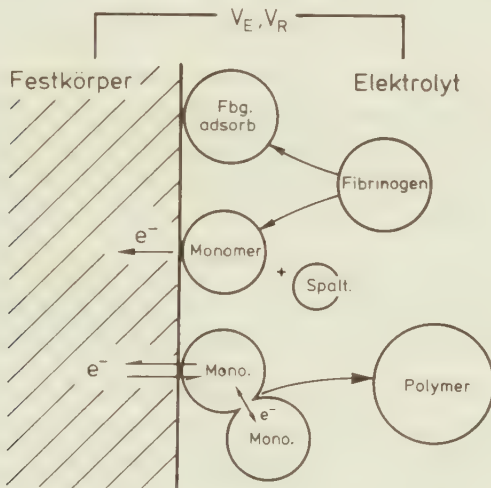


Abb. 3 Wechselwirkungsreaktionen des Proteins Fibrinogen mit einer Festkörperoberfläche als Folge eines Ladungsträger-austauschs

kenntnisse der Elektrochemie an Germaniumeinkristall-Elektroden auf die im Rahmen dieser Arbeit gestellte Aufgabe übertragen. Der Einsatz des Elementarhalbleiters bietet aufgrund seiner übersichtlichen Bänderstruktur die besten Voraussetzungen. Damit gelingt es, simultan in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential und somit von der elektronischen Struktur der Festkörperoberfläche sowohl die Energie, Art und Konzentration der an der Reaktion beteiligten Ladungsträger zu ermitteln.

Anhand der Meßergebnisse lassen sich zusammen mit der Modellvorstellung quantitative Aussagen über die notwendigen Voraussetzungen für das Zustandekommen oder die Hemmung eines Ladungsträgeraustauschs ableiten. Im gleichen Zusammenhang ergeben sich in einem erweiterten Gesamtbild Vorstellungen über den Einfluß des intramolekularen Ladungsträgertransports im Proteinmolekül.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen einmal Aufschluß über die potentialabhängige Kinetik der Bildungs- und Aggregationsphase des Fibrinogens und zum anderen die Angabe von Kriterien für die Entwicklung von Biomaterialien zu. Im wesentlichen sind die folgenden Eigenschaften zur Hemmung der Austauschreaktionen entscheidend:

1. Eine energetische Trennung der Austauschniveaus der Elektronen, so daß keine unbesetzten Energieterme im Festkörper mit den entsprechend besetzten Termen der Proteine korrelieren.
2. Eine ausreichend hohe Leitfähigkeit der Oberfläche zur Stabilisierung des elektrochemischen Gleichgewichts durch eine maximale Konzentration beweglicher Ladungsträger.

B. GRUNDLAGEN

Die Abhängigkeiten der Umsetzungsreaktion Fibrinogen/Fibrin von der Art, der Energie und der Konzentration der zur Polymerisation notwendigen Ladungsträger lassen sich aus dem elektrochemischen Verhalten der Phasengrenze der hier als Meßsystem benutzten Halbleiter/Elektrolyt-Anordnung erklären.

Im folgenden wird nach einer einleitenden Darstellung der Anwendung von optischen Verfahren zur Klärung elektrochemischer Prozesse die Potentialverteilung an der Phasengrenze beschrieben und die grundlegenden Eigenschaften eines Modells für die Austauschreaktionen, soweit sie im Rahmen dieser Arbeit benötigt werden, erarbeitet. Darüber hinaus werden sowohl die für die Untersuchungen herangezogenen elektrochemischen und optischen Eigenschaften der Germaniumelektrode als auch die zur Ermittlung der Fibrinbildung notwendigen Verfahren dargestellt und die daraus resultierenden Anforderungen an die Meßapparatur erläutert.

Neben der eindeutigen Charakterisierung der Festkörperphase erfordert die gleichzeitige Bestimmung der potentialabhängigen Änderungen der Fibrinogen/Fibrin-Konzentration zusätzliche und von den übrigen Methoden unabhängige Meßverfahren.

Die meßtechnische Aufgabe besteht in der simultanen Messung sowohl integraler als auch differentieller Größen. Die elektrooptischen Verfahren bieten die notwendige Voraussetzung, den Rahmen der bisherigen Untersuchungsmethoden zum elektrochemischen Verhalten der gerinnungsspezifischen Proteine zu erweitern.

Unter dem Begriff der integralen bzw. indirekten Methoden sollen diejenigen Verfahren verstanden werden, deren Meßparameter gleichermaßen zur Charakterisierung des Meßsystems sowie der zu untersuchenden Reaktion dienen. Um eine Überlagerung und gegenseitige Beeinflussung durch das Meßverfahren zu vermeiden, wie sie bei den klassischen elektrochemischen Meßgrößen der

Stromdichte, Spannung oder Impedanz auftreten, bieten optische Verfahren die besten Voraussetzungen.

Die differentiellen bzw. direkten Verfahren haben in den letzten Jahren im Bereich der elektrochemischen Meßmethoden an erheblicher Bedeutung gewonnen, da sie im allgemeinen ohne Rückwirkung auf die Phasengrenze eine eindeutige und quantitative Ermittlung der Festkörper/Elektrolyt-Parameter ermöglichen. Da E.S.R.-Verfahren bei der hier gestellten Aufgabe nicht erfolgversprechend sind, bieten Absorptions- und elektro-optische Modulationsverfahren die Methoden der Wahl.

Optische Verfahren, die in Verbindung mit der Elektrochemie als sog. "spektroelektrochemische" Methoden seit 1970 eine wachsende Bedeutung erlangen (23 - 25), hängen von den spektralen Änderungen des Transmissions- oder Reflexionsvermögens einer Festkörper/Elektrolyt-Anordnung als Folge einer elektrochemischen Reaktion und den dabei entstehenden Reaktionsprodukten ab. Hierbei ist zu unterscheiden, ob die Ursache im Raumladungsbereich der Elektrodenoberfläche oder in der Grenzschicht des Elektrolyten liegt. Die spektroskopischen Meßverfahren bieten also den Vorteil, sowohl die Erkennung, Identifizierung und Verfolgung der Kinetik eines Reaktionsprodukts als auch die Ermittlung des elektronischen Zustands der Elektrodenoberfläche zu ermöglichen.

Die Anwendungsmöglichkeiten sind in Tab. 1 zusammengefaßt und nur durch die Voraussetzungen eingeschränkt, daß mindestens eine der beiden Phasen - Elektrode oder Elektrolyt - für die jeweilige Lichtenergie durchlässig sein muß und eine für die Registrierung ausreichende Differenz der optischen Konstanten zwischen dem gesuchten Reaktionsprodukt und der Umgebung besteht.

Zur Klärung der beiden Fragen nach der

- a. Potentialverteilung an der Phasengrenze und
- b. deren Einfluß auf die Aktivierung und Polymerisation des Fibrinogens

bieten sich hier zwei verschiedene optische Verfahren an, die bei der Separation in unterschiedliche Spektralbereiche gleichzeitig und zusätzlich

Optische Verfahren	typ. Anwendung im		
	Spektralb.	Phasengrenzb. Elektrode/Elektrolyt	
Reflexion	UV, sicht.	■	
Transmission	"		■
Totalreflexion (ATR)	IR	□	■
Ellipsometrie	sicht.	■	
RAMAN	"		■
Elektroreflexion	UV, sicht., (IR)	■	

Tab. 1 Einsatzgebiet optischer Verfahren zur Untersuchung der Phasengrenze Festkörper/Elektrolyt

■ geeignet, □ nur in Sonderfällen anzuwenden

zu den integralen elektrochemischen Messungen die Festkörper- und Elektrolytphase erfassen lassen.

1. Die Potentialverteilung und Modell der Austauschreaktionen an der Phasengrenze Halbleiter/Elektrolyt

Die Materialeigenschaften der Festkörperphase beeinflussen im Fall einer Halbleiterlektrode, im Vergleich zum Metall, wesentlich stärker den Ablauf elektrochemischer Reaktionen, da den Austauschreaktionen nur eine geringe Konzentration beweglicher Ladungsträger im Raumladungsbereich der Halbleiteroberfläche zur Verfügung stehen. Wegen der eindeutigen Energieverteilung im Valenz- und Leitungsband ergibt sich darüber hinaus die Möglichkeit, die elektrochemischen Reaktionen an der Oberfläche durch Anlegen eines äußeren Feldes bezüglich der Energie und Konzentration der Ladungsträger zu steuern, und damit eine quantitative Bestimmung der Elektronenübergänge zu erreichen.

So läßt sich unterscheiden, ob ein Austausch von Ladungsträgern mit dem Leitungsband oder mit dem Valenzband des Halbleiters erfolgt.

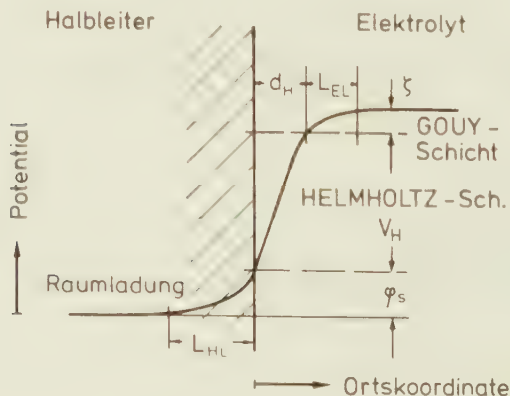


Abb. 4 Potentialverteilung am Kontakt Halbleiter/Elektrolyt als Funktion des Ortes

Im Gegensatz zu Metallelektroden ist darüber hinaus eine äußere Beeinflussung der Ladungsträgerkonzentration eines Halbleiters durch die Beleuchtung der Elektrodenoberfläche oder durch die Injektion über einen rückwärtig auflegierten pn-Kontakt möglich.

Zur Veranschaulichung der Potentialverteilung an der Phasengrenze ist in Abb. 4 die Änderung des Elektrodenpotentials V_E als Funktion des Orts angegeben. Die einzelnen Potentialabfälle werden durch die Raumladungsbereiche im Halbleiter und im Elektrolyt sowie durch die HELMHOLTZ-Doppelschicht gekennzeichnet. Das Elektrodenpotential V_E setzt sich aus drei Anteilen zusammen: der Bandverbiegung ϕ_s , der HELMHOLTZ-Spannung V_H und dem Spannungsabfall ζ in der GOUY-Schicht. Die HELMHOLTZ-Schicht läßt sich vereinfacht als monomolekulare Belegung von adsorbierten, hydratisierten Ionen bzw. Dipolen an der Oberfläche verstehen, deren Potential linear bis zu dem diffusen elektrolytseitigen Teil der GOUY-Schicht ansteigt. Analog der Halbleiterrandschicht bildet sich im Elektrolyten ein Raumladungsbereich, die GOUY-Schicht, deren Dicke L_{EL} im wesentlichen von der Konzentration der Ionen abhängt und bei dem hier verwendeten Elektrolyten, physiologische Kochsalzlösung, ca. 20 Å beträgt. Wegen der großen Ladungsträgerkonzentration im Elektrolyten kann der Spannungsabfall in der GOUY-Schicht vernachlässigt werden. Dagegen beträgt die DEBYE-Länge L_{HL} des Raumladungsbereichs im Halbleiter ca. 10^{-4} cm.

Damit setzt sich das Elektrodenpotential aus zwei Anteilen zusammen:

$$V_E = \phi_s + V_H \quad (1)$$

wobei hier im HELMHOLTZ-Potential reaktionsbedingte Überspannungen berücksichtigt werden. Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Potentialabhängigkeiten findet sich bei MYAMLIN und PLESKOV (26).

Neben der Potentialverteilung ist die Angabe der Energie und Konzentration der Ladungsträger zur Charakterisierung der Oberflächenreaktionen von Bedeutung, die sich anhand des Bändermodells in Abhängigkeit von der Bandverbiegung ϕ_s , der Dotierung u_b (siehe Abb. 5) und des Ortes x ermitteln läßt. Abb. 5 zeigt zur Veranschaulichung den Bänderverlauf für einen

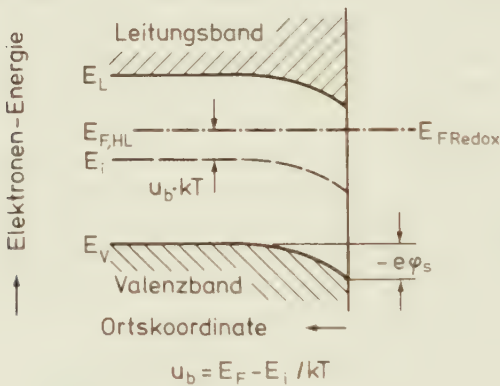


Abb. 5 Bändermodell eines n-dotierten Germaniumkristalls im thermischen Gleichgewicht

n-dotierten Halbleiter ($u_b > 0$) im thermischen Gleichgewicht ($E_{F,HL} = E_{F,Redox}$) mit einem Elektrolyten für den Fall einer negativen Raumladung. Ein Ladungsträgeraustausch erfolgt im Gegensatz zum Metall nicht im Energiebereich des FERMI-Niveaus, sondern nur oberhalb des Leitungsbands E_L bzw. unterhalb des Valenzbands E_V .

Zur Beschreibung des wechselseitigen Elektronenaustauschs zwischen dem Elektrolyten und der Festkörperoberfläche wird das von GURNEY (27) und GERISCHER (28) entwickelte quantenmechanische Modell herangezogen, dessen

grundlegende Eigenschaften im schematisch dargestellten Energie- und Konzentrationsverlaufs der Ladungsträger einer Halbleiter/Elektrolyt Phasengrenze in Abb. 6 angegeben sind.

Da die Wechselwirkung der Proteine Fibrinogen und Prothrombin nach Art einer Redoxreaktion erfolgt, wird formal im Schema der Abb. 6 der Austausch als Übergang zwischen besetzten und unbesetzten Zuständen in beiden Phasen erläutert.

Im sogenannten Redoxmodell ist der Ladungsträgeraustausch über die Phasen-

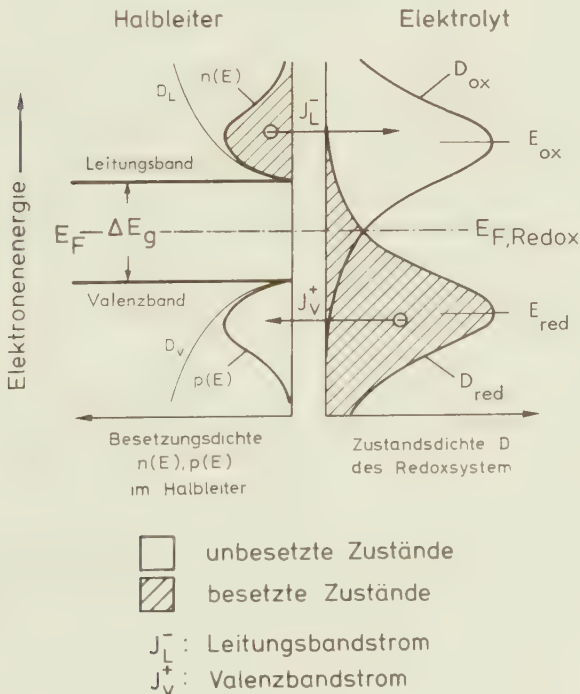


Abb. 6

Schematische Darstellung der Energietermverteilung an der Phasengrenze Halbleiter/Elektrolyt

grenze durch einen Tunneleffekt charakterisiert, der den Elektronendurchtritt durch den Potentialwall der Oberfläche quantenmechanisch beschreibt. Da dieser Übergang ohne Energieverlust erfolgt, sind nur Elektronendurchtritte zwischen Niveaus gleicher Energie möglich. Die Zahl dieser Übergänge wird neben der Tunnelwahrscheinlichkeit durch die Anzahl der besetzten und unbesetzten Energieterme zu beiden Seiten der Phasengrenze bestimmt.

Die Konzentration der Elektronen und Löcher im Halbleiter, die sich energetisch oberhalb bzw. unterhalb der Bandkanten E_L bzw. E_V befinden, errechnet sich aus dem Produkt der maximal besetzbaren Terme (Zustandsdichte D_L bzw. D_V) und der Aufenthaltswahrscheinlichkeit, die durch die FERMI-Verteilung $f(E - E_{F,HL})$ bzw. $f(E_{F,HL} - E)$ gegeben ist.

Die Verteilung der Zustände im Elektrolyten unterscheidet sich von der des Festkörpers, da sie von der Konzentration der reduzierten Terme D_{red} , d.h. den mit Elektronen besetzten Niveaus und der oxidierten Terme D_{ox} , den unbesetzten Niveaus, der jeweils reduzierten Komponente (Red) und der oxidierten Komponente (Ox) für den Fall eines einfachen Redoxsystems der Form $Red \rightleftharpoons Ox + e^-$ abhängt. Die Energiedifferenz zwischen den Mittelwerten E_{red} und E_{ox} ergibt sich aus der unterschiedlichen starken Wechselwirkung der adsorbierten Wassermoleküle, der Solvathülle, mit den reduzierten bzw. oxidierten Molekülen.

Elektronenübergänge können nur zwischen den besetzten (schraffierte Flächen) und den unbesetzten Zuständen (freie Flächen) gleicher Energie erfolgen, und bestimmen damit die Reaktionsrate, deren Größe durch die Überlappung besetzter und besetzbarer Terme gegeben ist. Unter vereinfachenden Annahmen verhalten sich die wesentlichen Teilströme J_L^- und J_V^+ , die zusammen den meßbaren Austauschstrom ergeben, proportional zur Konzentration der oxidierten (unbesetzten) bzw. reduzierten (besetzten) Terme im Elektrolyt sowie der Anzahl der Elektronen im Leitungsband bzw. der Löcher im Valenzband der Halbleiterelektrode:

$$j_L^- = e \int_{E_L}^{\infty} \tilde{v}(E) D_L(E) f(E) D_{ox}(E) dE \approx A c_{ox} n_i \exp(u_b - \frac{e\phi_s}{kT}) \quad (2a)$$

$$j_V^+ = e \int_{-\infty}^{E_V} \tilde{v}(E) D_V(E) [1 - f(E)] D_{red}(E) dE \approx A c_{red} n_i \exp(u_b - \frac{e\phi_s}{kT}) \quad (2b)$$

wobei der Frequenzfaktor $\tilde{v}(E)$ sowohl die Durchtunnelungswahrscheinlichkeit der Potentialschwelle als auch die Häufigkeit des Auftreffens auf die Phasengrenze beinhaltet (28, 29).

Diese Betrachtung gilt im elektrochemischen Gleichgewicht, während bei anodischer bzw. kathodischer Polarisation (η) die FERMI-Niveaus sich um den Betrag $e\eta$ gegeneinander verschieben. Im ersten Fall wird das Niveau $E_{F,H}$ abgesenkt und im zweiten entsprechend angehoben, bezogen auf das FERMI-Niveau $E_{F,Redox}$ des Elektrolyten, das dem elektrochemischen Potential entspricht. Da der Ausgleich der Ladungsträgerkonzentration innerhalb eines Raumladungsbereichs der Länge L_{H1} erfolgt und bei den hier gewählten experimentellen Bedingungen noch keine Entartung vorliegt, treten Unterschiede in der Energieverteilung der Ladungsträger zwischen der Oberfläche und dem Innern des Halbleiters auf, die zu einer "Verbiegung" der Bänder führt (vgl. Abb. 5). Fällt die gesamte Spannung η im Raumladungsbereich ab ($\Delta V_H = 0$), so ändert sich die Bandverbiegung (vgl. Gl. (1)) um den Wert $e\phi_s = e\eta$. Die Größe des Austauschstroms $j = j_L^- + j_V^+$ folgt aus den Gleichungen (2a) und (2b) und ändert sich exponentiell bei positiver bzw. negativer Bandverbiegung.

Für den Fall des Elektrolytsystems ist eine quantitative Angabe der Verteilungsfunktionen D_{red} und D_{ox} nicht möglich, so daß die Beschreibung nur in Analogie zu einem relativ einfachen Redoxsystem erfolgen kann (30, 31).

Dennoch liegt der Wert dieses Reaktionsmodells im Rahmen dieser Arbeit in der Anschaulichkeit, den elektronischen Zustand der Elektrodenoberfläche unter dem Einfluß der Polarisation angeben und die daraus resultierenden

Abhängigkeiten der Austauschströme von der Energie und Konzentration der Terme zur Beurteilung der Aktivierung des Fibrinogens und der Monomerpolymerisation formal berücksichtigen zu können.

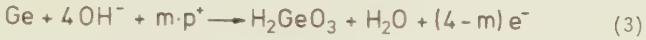
2. Elektrochemische und optische Eigenschaften der Germaniumelektrode

Zum Verständnis der elektrochemischen Eigenschaften der Germaniumelektrode werden im folgenden die im Rahmen dieser Arbeit benötigten Meßgrößen erläutert. Weitere Einzelheiten finden sich bei SCHALDACH (18), THULL (19), MYAMLIN (26), BLASER (29) und HEIN (32). Der Einsatz des Germanium/Elektrolyt-Systems erfolgt im Sinne eines elektrochemischen Meßsystems zur Ermittlung der reaktionsabhängigen Parameter des Fibrinogen/Fibrin-Systems. Daher stehen die Kriterien wie z. B. die Ansprechempfindlichkeit und Reproduzierbarkeit der einzelnen Meßgrößen stärker im Vordergrund als die spezifischen Materialeigenschaften der Germaniumelektrode. Der Vorteil dieses Systems liegt in der bekannten Potentialaufteilung an der Phasengrenze und hier speziell der Abhängigkeit der Bandverbiegung ψ , vom Elektrodenpotential V_E , zu deren Messung sich im thermischen Gleichgewicht die Raumladungskapazität und im Fall der strombelasteten Elektrode die Elektroreflexion eignen, während die Strom-Spannungs- und Photospannungskennlinie Aussagen über die Reaktionskinetik ermöglichen.

Die Strom-Spannungs-Kennlinie

Der Verlauf der Stromdichte j in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential V_E , das stets gegen eine gesättigte Kalomel-Elektrode gemessen wird, ist in Abb. 7 dargestellt. Je nach dem, ob es sich um eine p- oder n-dotierte Probe handelt, stellt sich im anodischen Potentialbereich ein exponentieller Stromanstieg oder ein Sättigungsstrom ein. An einen stromlosen Bereich zwischen $V_E = -200$ mV und $V_E = -1400$ mV schließt sich im kathodischen Potentialbereich das Gebiet der Wasserstoffabscheidung an. Die Begrenzung des anodischen Auflösungsstroms beruht auf der geschwindigkeitsbestimmenden Nachdiffusion von Minoritätsträgern, den Löchern, aus dem Halbleitervolumen an die Oberfläche, die zur Lösung der kovalenten Bindung der Germaniumatome

entsprechend der Bruttoreaktionsgleichung benötigt werden (in alkalischer Lösung):



$$2 < m < 4$$

Die Größe des Grenzstroms j_{gr} läßt sich aus der Volumenkonzentration der

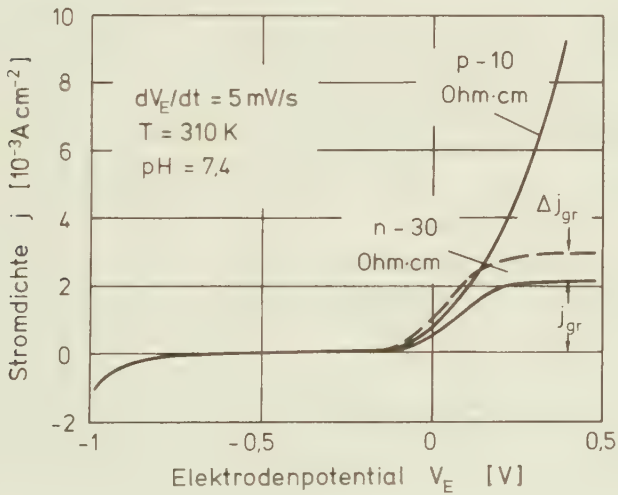


Abb. 7 Strom-Spannungskennlinie einer p-10 Ohm cm und n-30 Ohm cm dotierten Germaniumelektrode in physiologischer Kochsalzlösung

der Löcher p_b bestimmen:

$$j_{gr} = f \cdot \frac{e D_p}{L_p} \cdot p_b$$

(4)

D_p = Diffusionskonstante

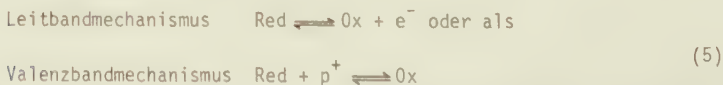
L_p = Diffusionslänge

wenn die zusätzlich an der Auflösungsreaktion beteiligten Elektronen durch den sogenannten Stromverstärkungsfaktor f berücksichtigt werden, für den $f = 4/m$ gilt (32).

Eine Erhöhung der Defektelektronenkonzentration Δp im Oberflächenbereich läßt sich grundsätzlich auf drei Arten erzeugen:

- a. durch Beleuchten der Phasengrenze mit Licht, dessen Energie größer als der Bandabstand ist,
- b. durch Injektion von Löchern über einen rückseitig aufgelegten p-n-Kontakt oder
- c. durch eine Reduktionsreaktion aufgrund der Aufnahme von Elektronen aus dem Valenzband.

Sie führt bei n-dotiertem Germanium zu einer Vergrößerung des Grenzstroms (gestrichelte Kurve in Abb. 7). Nach GERISCHER (33) läßt sich der Ladungsträgeraustausch zwischen einer Halbleiterelektrode und einem Redoxsystem in Abhängigkeit vom beteiligten Band durch einen



charakterisieren. Eine Unterscheidung ist nach den in (33) angegebenen Kriterien möglich.

Die Empfindlichkeit $\Delta j_{gr}(p)$ hängt von der Dotierung der Germaniumelektrode ab und erhöht sich mit steigender Elektronenleitfähigkeit bzw. ab-

nehmender Löcherkonzentration p_b bei konstanter Änderung der Zusatzkonzentration Δp nach Gl. (6):

$$\Delta j_{gr} / j_{gr} = \Delta p \cdot 1 / p_b \quad (6)$$

Die Auswertung der Strom-Spannungskurve erlaubt daher bereits Rückschlüsse auf den Ablauf von Elektrodenreaktionen. Eine Änderung der Minoritätsträgerkonzentration läßt sich direkt über die Konzentrationsabhängigkeit des Auflösungsstroms und den Stromverstärkungsfaktor f im anodischen Polarisationsbereich nachweisen.

Alle drei Methoden der Ladungsträgerbeeinflussung stellen ein wesentliches Mittel für reaktionskinetische Untersuchungen dar, so daß sie insbesondere zur Ermittlung der Parameter der Proteinreaktionen eingesetzt werden.

Die Raumladungskapazität

Befindet sich die Elektrode im thermischen Gleichgewicht, d. h. treten keine Reaktionsstromdichten auf, so ermöglicht die Messung der Phasengrenzkapazität $C = f(V_E)$ die Bestimmung der Bandverbiegung und damit der Potentialverteilung.

Da sowohl die Auswertung als auch die experimentelle Erfassung sich einmal durch eine zusätzliche komplizierte Dotierungsabhängigkeit auszeichnet und zum anderen nur eine geringe Abhängigkeit von einer Änderung der Ladungsträgerkonzentration p besteht, wurde die Kapazitätsmessung im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung nur für die Eichung der Elektroreflexion herangezogen.

Die Bestimmung des Falchbandpotentials φ_{s0} erfolgt hier nach einer wesentlich genaueren optischen Methode, dem Elektroreflexionsverfahren, das sich ohne Berücksichtigung von Dotierungs- und Reaktionsstromeinflüssen auswerten läßt. Damit ist die notwendige Voraussetzung zur Bestimmung der Ener-

gie der Ladungsträger in der Festkörperphase in Wechselwirkung mit dem Fibrinogen/Fibrin-System gegeben.

Die Photospannung

Jede Störung des thermodynamischen Gleichgewichts der Ladungsträger an der Oberfläche läßt sich als Photospannung an einem rückwärtig aufgelegten p-n-Kontakt an der Germaniumelektrode erfassen. Nicht nur die Störung der anodischen Germaniumauflösung durch die Beleuchtung der Oberfläche, sondern auch die Injektion bzw. Extraktion von Ladungsträgern infolge einer elektrochemischen Reaktion führt zum Auftreten einer Photospannung (32).

Der Verlauf der Photospannung V_{pn} in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential V_E ist für eine n-dotierte Germaniumelektrode in Abb. 8 dargestellt. Im stromlosen Potentialbereich befindet sich die Ladungsträgerkonzentration

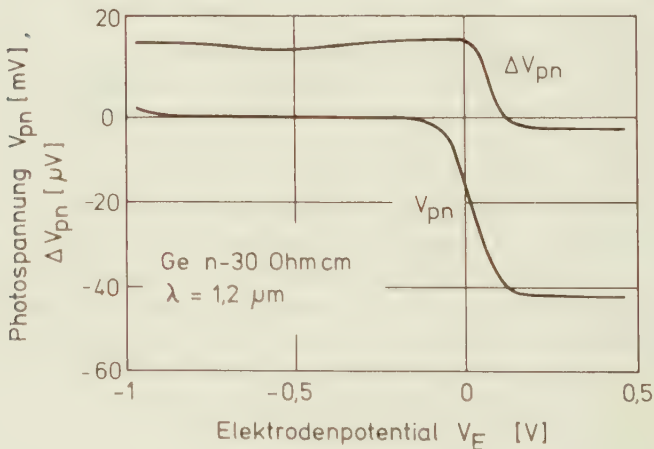


Abb. 8 Abhängigkeit der Photospannung V_{pn} und deren differentielle Größe $\Delta V_{pn} = (dV_{pn}/dp) \cdot \Delta p$ für eine n-dotierte Germaniumelektrode

im thermischen Gleichgewicht: es tritt keine Zusatzkonzentration $\Delta p(0)$ und damit keine Photospannung V_{pn} auf. Mit zunehmendem anodischen Strom verringert sich die Löcherkonzentration bis sie beim Einsatz des Diffusionsgrenzstroms $V_{E,D}$ ihren minimalen Wert $p(d)_{\min}$ erreicht, der aus einer praktisch auf Null abgesunkenen Konzentration $p(0)$ im Raumladungsbereich resultiert.

Die Empfindlichkeit ΔV_{pn} , die mit Hilfe einer kleinen durch Lichteinstrahlung generierten Zusatzkonzentration $\Delta p(L)$ ($\Delta p(L) < 10^{-3} \cdot p_0$) nach dem Verfahren der Modulationstechnik ausgewertet wurde, zeigt bis zum Einsatz des Tafelbereichs ($V_E \approx 0$ mV) einen potentialunabhängigen Verlauf, der anschließend im Sperrbereich der Elektrode gegen Null geht.

Die Messung der Photospannung stellt zusammen mit der Strom-Spannungsabhängigkeit ein empfindliches Verfahren dar, so daß aus ihrem Auftreten bzw. den Änderungen der Austausch von Ladungsträgern in Bezug auf die Art und Konzentration durch die Proteinsysteme - Prothrombin und Fibrinogen - ermittelt werden kann.

Die Elektroreflexion

Die optischen Konstanten einer Festkörperoberfläche weisen eine geringe Abhängigkeit vom elektrischen Feld auf, dessen Einfluß mit Hilfe des sog. Elektroreflexionsverfahrens ermittelt werden kann. Dieses Verfahren stellt die Grundlage zur Bestimmung der Energie der an den Proteinreaktionen beteiligten Ladungsträger dar.

Die experimentellen Untersuchungen der Elektroreflexion (20, 36) ergeben eine befriedigende qualitative Darstellung der theoretischen Abhängigkeiten, wie sie von FRANZ (34) und KELDYSH (35) entwickelt wurden.

Die Umkehrung dieses Verfahrens, d. h. die Bestimmung der Oberflächenfeldstärke F_s aus dem Elektroreflexionssignal $R(F_s)$ zur Ermittlung der Bandverbiegung φ_s und damit der Potentialverteilung an einer Halbleiter/

Elektrolyt-Phasengrenze wurde von THULL (29) in der Form

$$\varphi_s = g(F_s) \quad \text{und} \quad F_s = f(R, hv)$$

eingesetzt. Die spektrale Abhängigkeit des Elektroreflexionssignals von der Energie $h\nu$ des eingestrahnten Lichts hängt damit zusammen, daß die Reflexionsänderungen nur in der Umgebung von Punkten hoher Symmetrie im Energiebandschema auftreten (VAN HOVE Singularitäten (37)).

Der Zusammenhang zwischen der Feldstärke und der Bandverbiegung ergibt sich unter Berücksichtigung der Raumladungsdichte $\rho(x)$ im Raumladungsbe-
reich, die sich aus der Summe der Elektronen (n_D), der Löcher (p_D) und der ionisierten Akzeptoren (n_A) und Donatoren (n_D) entsprechend der Beziehung:

$$\rho(x) = e[n_D - n_A - n(x) + p(x)] \quad (7)$$

Aus der POISSON-Gleichung

$$\frac{d^2\varphi(x)}{dx^2} = - \frac{\rho(x)}{\epsilon_1 \epsilon_0} \quad (8)$$

ergibt sich dann der Zusammenhang zwischen der Bandverbiegung und der Feldstärke:

$$F_s = \left\{ \frac{4n_D e}{\epsilon_1 \epsilon_0} \frac{kT}{e} \left[\cosh(u_b - \frac{e\varphi_s}{kT}) - \cosh u_b + \frac{e\varphi_s}{kT} \sinh u_b \right] \right\}^{1/2} \quad (9)$$

mit

$$u_b = (E_F - E_i)/kT \quad (10)$$

wobei $E_F - E_i$ gleich der Energiedifferenz der FERMI-Niveaus zwischen dem dotierten und dem eigenleitenden Halbleiter ist.

Im Rahmen der elektrochemischen Untersuchungen wird die Abhängigkeit der Reflexionsänderung $R(F_s(\varphi_s))$ von der Bandverbiegung durch ein Eichverfahren ermittelt, das die Reflexionsänderung direkt als Funktion der Bandverbiegung φ_s in der Form $R(\varphi_s)$ mit $R(\varphi_{so}) = 0$ als Bezugspunkt angibt.

$$R(\varphi_s) = R\{F_s(\varphi_s)\} - R(0) \quad (11)$$

Zum näheren Verständnis ist das Spektrum des Elektreflexionssignals in Abb. 9 im Bereich der wichtigsten Bandübergänge im Germanium für eine negative Feldstärke von ca. 100 kV/cm dargestellt. Die Reflexionsänderung $R(F_s) - R(0)$, wie sie für die verschiedenen VAN HOVE Singularitäten auftritt, wurde dazu auf das feldfreie Reflexionsvermögen $R(0)$ der Oberfläche normiert.

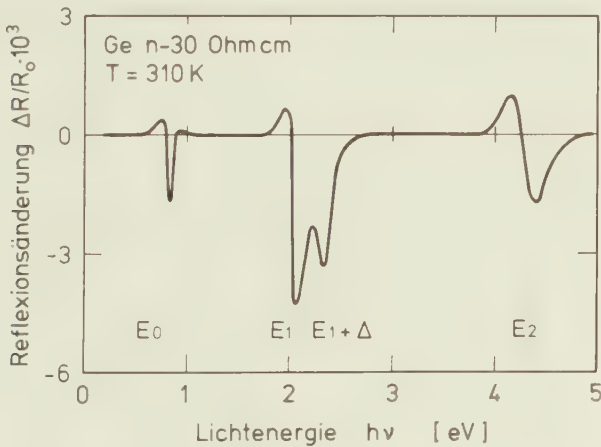


Abb. 9 Elektreflexionsspektrum von Germanium für eine negative Feldstärke von 100 kV/cm im Energiebereich von 0,5 eV bis 5 eV, gemessen mit der Elektrolytanordnung

Die wesentlichen Reflexionsstrukturen im Spektralbereich von 0.8 eV, 2.1 eV bis 2.3 eV und 3.9 eV bis 4.6 eV lassen sich dem direkten Band-Band Übergang (E_0) sowie höherenergetischen Interbandübergängen (E_1 , $E_1 + \Delta$ und E_2) einschließlich einer Spinaufspaltung des Valenzbands zuordnen.

Als wesentliche Kriterien für die Auswahl eines der Spektralbereiche gelten

- a. eine eindeutige Zuordnung zwischen dem Reflexionsvermögen und der Oberflächenfeldstärke und
- b. die durch die jeweilige Lichteinstrahlung verursachte Störung ($\Delta p(L)$ und $\Delta n(L)$) der Gleichgewichtskonzentration der Ladungsträger p_0 und n_0 .

Die Änderung der Ladungsträgerkonzentration wurde mit Hilfe der Photospannung gemessen und zeigte für die 2 eV- und 4 eV-Bande im Vergleich zum 0.8 eV-Bereich eine um zwei Größenordnungen geringere Generationsrate. Eine eindeutige Zuordnung ist für diese Übergänge jedoch aufgrund der ener-

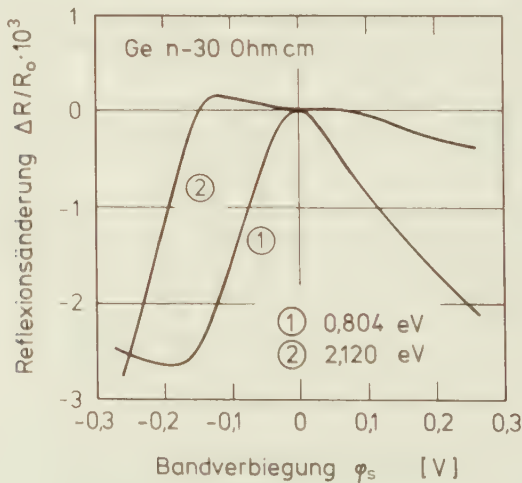


Abb. 10 Änderung des Reflexionsvermögens am 0.8 eV- und 2.1 eV-Übergang für einen n-30 Ohm cm dotierten Germaniumkristall

getisch dicht beieinander liegenden Reflexionsstrukturen im Spektrum nicht möglich.

Einen Vergleich der Reflexionsänderungen in Abhängigkeit von der Bandverbiegung φ_s ist in Abb. 10 für den direkten Band-Band-Übergang bei 0.8 eV sowie den 2.12 eV-Übergang dargestellt. Beide Kurvenverläufe zeigen die für alle Elektroreflexionsspektren charakteristische Abnahme der Reflexion mit zunehmendem Betrag der Bandverbiegung φ_s bzw. der Feldstärke F_s . Das unterschiedliche Verhalten für positive und negative Feldstärkewerte läßt sich für den 0.8 eV-Übergang durch die Berücksichtigung der Feldinhomogenität im Raumladungsbereich erklären (22).

Die Anwendung des elektro-optischen Meßverfahrens im Spektralbereich von 0.8 eV für die Untersuchung der Fibrinogen/Fibrin-Reaktion, die nur mit geringen Austauschströmen abläuft, erfordert daher eine genaue Beachtung der durch die Lichteinstrahlung hervorgerufenen Konzentrationsänderungen von Ladungsträgern an der Phasengrenze. Einer Verringerung der Beleuchtungsintensität stehen jedoch Probleme der Meßtechnik entgegen, auf die gesondert eingegangen wird.

Da das Elektroreflexionssignal ausschließlich von den Veränderungen der optischen Konstanten im Raumladungsbereich des Halbleiters abhängt, ergibt sich damit ein direktes und selektives Verfahren zur Bestimmung der Bandverbiegung φ_s . Die Auswertung des als Bezugspunkt wichtigen Flachbandpotentials φ_{so} läßt sich somit unabhängig von Reaktionsstromdichten durchführen, die sonst mit den Methoden der Impedanzanalyse nicht zu erreichen wäre.

Die Änderung der Ladungsträgerkonzentration

Eine Beeinflussung der an der Phasengrenze ablaufenden Reaktionen läßt sich durch eine von außen eingeprägte Änderung der Konzentration der Ladungsträger in dem Fall merklich erreichen, in dem die Reaktionen mit Minoritätsträgern gekoppelt sind. Sowohl durch eine Stromeinspeisung über den rückwärtigen p-n-Kontakt (Injektion) als auch durch die Beleuchtung der Probenoberfläche (Generation) kann die Ladungsträgerkonzentration geändert werden.

Durch die Beleuchtung der Halbleiterelektrode mit Licht der Energie $h\nu > E_g$ werden Elektronen aus dem Valenzband in das Leitungsband angehoben (Abb. 11).

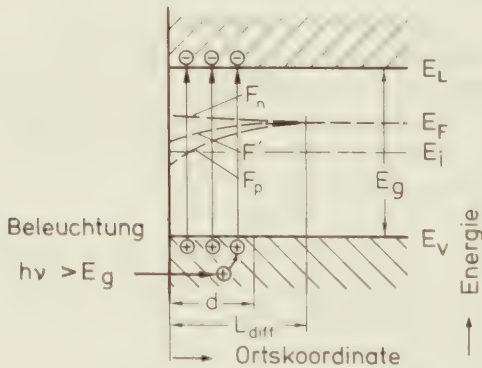


Abb. 11 Schematische Darstellung der durch Beleuchtung geänderten FERMII-Niveaus für Elektronen F_n und Löcher F_p einer n-dotierten Halbleiterelektrode
 d : Eindringtiefe des Lichts
 L_{diff} : Diffusionslänge der Ladungsträger

Da der Rekombinationsvorgang der Elektronen mit den im Valenzband entstandenen Löchern relativ langsam verläuft, stellt sich eine neue Energieverteilung der im Nicht-Gleichgewicht befindlichen Überschußladungsträger ein,

so daß den Elektronen und Löchern Quasi-FERMI-Niveaus F_n und F_p zuzuordnen sind. Als Folge der Vergrößerung der Ladungsträgerkonzentration vermindert sich der Einfluß der Dotierung, so daß ein n- oder p-dotierter Halbleiter zum "Eigenhalbleiter" mit einem verringerten effektiven FERMI-Niveau F' wird. Die Überschußladungsträger werden durch eine elektrochemische Reaktion an der Phasengrenze und/oder durch die Oberflächen- und Volumenrekombination im Halbleiter verbraucht.

Da sowohl die Bandverbiegung als auch die Feldstärke von der Konzentration und dem ortsabhängigen Verlauf der Überschußladungsträger abhängen, ist für ihre Bestimmung mit Hilfe der Elektroreflexionsauswertung eine gesonderte Eichung bei der entsprechenden Beleuchtung notwendig.

Der Spektralbereich des zur Beleuchtung benutzten Lichts wurde so gewählt, daß sich einerseits eine genügend hohe Generationsrate Δp und Δn und andererseits keine spektrale Störung der Elektroreflexionsmessung ergibt. Als günstigste Lichtenergie erwies sich der Bereich um 1.2 eV, der darüber hinaus das im folgenden beschriebene optische Meßverfahren zur Bestimmung der Fibrinkonzentration nicht beeinträchtigt.

2. Die optischen Parameter des Fibrinogen/Fibrin - Systems

Bei der Wahl eines optischen Verfahrens zur Bestimmung der Fibrinkonzentration gilt es zu berücksichtigen, daß die Messung der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen optischen Parameter simultan erfolgen muß.

Untersuchungen über das Adsorptionsverhalten von Fibrinogen an verschiedenen Kunststoffoberflächen mit Hilfe der Internen Totalreflexion (38) und der Transmissionsspektroskopie (39) zeigen, daß im Infrarot-Bereich beim Übergang von Fibrinogen zum vollständig polymerisierten Fibrin nur sehr geringe spektrale und intensitätsabhängige Änderungen, wie z. B. im Bereich der Amid-(I)-Bande bei 1650 cm^{-1} , auftreten. Aufgrund dieser minimalen Abhängigkeiten bietet die Totalreflexions-Spektroskopie, trotz ihrer im allgemeinen hohen Auflösung, keine Möglichkeit der quantitativen Bestimmung der Fibrinkonzentration.

Ein Teil der experimentellen Schwierigkeiten läßt sich durch die Anwendung der RAMAN-Spektroskopie umgehen, die gleichermaßen Aussagen über die im Infrarot-Bereich liegenden Molekülabsorptionen liefert (40). Im Rahmen von Strukturuntersuchungen läßt sich mit diesem Verfahren die im Spektralbereich zwischen 600 cm^{-1} und 500 cm^{-1} liegende Absorption der Disulfid-Brückenbindung -S-S- des Fibrinogenmoleküls während der elektrochemisch induzierten Polymerisation zum Fibrin kontinuierlich verfolgen. Analog der enzymatisch aktivierten Fibrinbildung sollte sich diese für die Gerüststruktur charakteristische Bande auch im Fall der "Elektro-Polymerisation" unabhängig verhalten.

Die Untersuchungen des RAMAN-Spektrums ergaben jedoch, daß in Folge des geringen Intensitätsverhältnisses zwischen den RAMAN-Banden und dem intensiven Fluoreszenzhintergrund eine kontinuierliche Konzentrationsbestimmung selbst bei relativ hohen Fibrinogenkonzentrationen ($\approx 3\text{ mg/ml}$) nicht möglich ist.

Absorptionsuntersuchungen von Fibrinogen im ultravioletten Energiebereich zwischen 2.7 eV und 6 eV zeigen einen mit anderen Proteinen, wie z. B. dem Albumin qualitativ übereinstimmenden Verlauf, der sich durch zwei Maxima bei 4.4 eV und 5.4 eV auszeichnet. Die Absorption im Bereich um 4.4 eV (entspr. 280 nm) läßt sich der Absorption der im Fibrinogen integrierten Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan zuordnen (41).

Die Untersuchungen im UV-Bereich bieten neben den Absorptionsmessungen den Vorteil, das Streulichtverhalten zu erfassen, das nicht von den geringen Änderungen innerhalb der Molekülstruktur abhängt, sondern vielmehr durch die Polymersiation der Fibrinmonomere zu größeren Makromolekülen verursacht wird.

In Abb. 12 ist das UV-Spektrum für Fibrinogen (3 mg/ml) sowie die zeit- und wellenlangenabhängige Erhöhung der Absorption, die nach der Hinzugabe von Thrombin während der Koagulation entsteht, dargestellt.

Der Grad der Intensitätsschwächung durch die Polymersuspension aufgrund der Lichtstreuung hängt vornehmlich von der Fibrinogenkonzentration, der gebildeten Polymergröße bzw. deren Größenverteilung und der Wellenlänge des eingestrahltten Lichts ab. Eine quantitative Erfassung ist für eine Polymersuspension unter den folgenden Voraussetzungen, daß

- a. die Partikelgröße nicht $1/10$ der benutzten Wellenlänge übersteigt,
- b. keine interpartikulären Wechselwirkungseffekte auftreten und
- c. eine statistische Verteilung vorliegt

möglich (42) und läßt sich dann mittels einer Extinktionsmessung unter Anwendung der RAYLEIGH'schen Gleichung durchführen:

$$\tau = \frac{32\pi^3}{3} \frac{n_0^2}{N} \left(\frac{dn}{dc} \right)^2 \cdot M \frac{c}{\lambda_0^4} \quad (12)$$

mit n_0 Brechungsindex der Lösung
 dn/dc Brechungszinkrement der Polymersuspension
 N Loschmidtsche Zahl
 M Gewichtsduchschnitt der Polymerpartikel
 λ_0 Lichtwellenlänge im Vakuum

Tritt keine zusätzliche Absorption in der Lösung auf, dann wird die Lichtschwächung als Trübung τ bezeichnet.

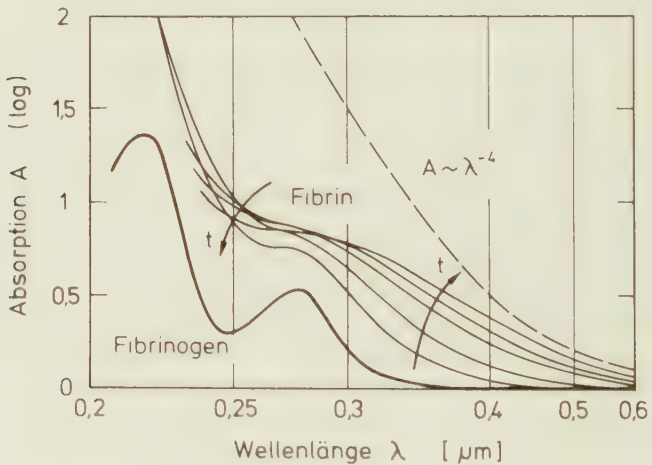


Abb. 12 Das UV-Absorptionsspektrum von Fibrinogen sowie die während der Koagulation des Fibrinogens zum Fibrin in schneller zeitlicher Folge aufgenommenen Absorptionsänderungen
 Koagulan: Thrombin

Aus Gleichung (12) folgt für eine Polymerlösung, daß sich die Trübung proportional zur mittleren Partikelgröße ($\sim M$) und umgekehrt mit der 4. Potenz der Lichtwellenlänge λ_0 verringert:

$$\tau = k \cdot M / \lambda_0^4 \quad (13)$$

Für größere Polymerpartikel ($> 1/10 \lambda_0$) nimmt die λ^{-4} -Abhängigkeit der Trübung ab und wird darüber hinaus noch eine Funktion von der Geometrie der Partikel (42).

Da sich während des Polymerisationsvorgangs die Fibrinketten in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen (pH-Wert, Temperatur usw. (41)) in unterschiedlicher Weise bilden, wurden zur Charakterisierung der resultierenden Geldstruktur des Fibrins von FERRY (43) die Begriffe "fine" und "coarse" eingeführt, die sich im wesentlichen von dem subjektiv beobachteten Vernetzungsgrad und den mechanischen Eigenschaften ableiten.

Der Einfluß dieser unterschiedlichen Strukturen läßt sich in Abb. 12 bei den in kurzen Zeitabständen (~ 1 Min.) hintereinander aufgenommenen Kurven erkennen. So nehmen die Abweichungen vom theoretischen λ_0^{-4} -Verlauf (----) mit zunehmender Gerinnungszeit und abnehmender Wellenlänge zu, die damit dem Übergang von nur linearen Polymeren mit relativ hoher Lichtstreuung ("fine") zu den vernetzten mit verringerter Trübung ("coarse") zuzuordnen sind.

Aus dem Grad der Trübung und der Abweichung vom λ_0^{-4} -Verlauf läßt sich bisher jedoch keine exakte Beschreibung des Polymerisationsvorgangs ableiten, da der Zusammenhang zwischen dem Polymerisationsgrad des monomeren Fibrins und der Lichtstreuung unbekannt ist. Dennoch kann zur experimentellen Bestimmung dieses Verfahrens sowohl für den Nachweis des Beginns der Polymerisation und der Aktivierung als auch zur qualitativen Beurteilung des weiteren Verlaufs ausgenutzt werden.

Die kontinuierliche Registrierung der Fibrinbildung erfolgt bei einer optimalen Wellenlänge λ^+ . Sowohl eine hohe Empfindlichkeit als auch ein großer linearer Bereich der Trübungs/Konzentrations-Kurve kennzeichnen den Spektralbereich

$$350 \text{ nm} < \lambda^+ < 450 \text{ nm},$$

der darüber hinaus außerhalb der Grundabsorption des Fibrinogens von $\lambda < 300 \text{ nm}$ liegt.

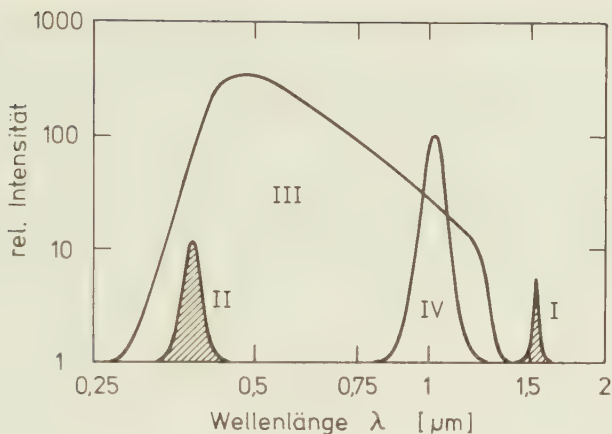
3. Das elektro-optische Meßverfahren

Im folgenden werden die zur Bestimmung der von der Potential- und Ladungsträgerverteilung der Meßelektrode/Elektrolyt-Anordnung abhängigen Fibrinogen/Fibrin-Reaktion notwendigen meßtechnischen Voraussetzungen zusammengefaßt.

Die Verwendung des Elementarhalbleiters Germanium als Meßsystem erweist sich als optimal, da durch eine Reihe von Untersuchungen genaue Kenntnisse über sein elektrochemisches Verhalten vorliegen und er aufgrund der übersichtlichen Bänderstruktur den Einsatz eines von gleichzeitig ablaufenden elektrochemischen Reaktionen unabhängigen elektro-optischen Verfahrens, der Elektreflexion, ermöglicht, das in relativ einfacher Weise eine Bestimmung der Potentialverteilung an der Phasengrenze erlaubt.

Die Bestimmung der Fibrinkonzentration an der Phasengrenze erfordert jedoch zusätzlich zu den "Eigen"-kenngrößen des Meßsystems ein von diesen unabhängig einsetzbares optisches Verfahren.

Das gewählte Meßsystem ermöglicht erstmals über die integralen und selektiven Verfahren für die Untersuchung der Festkörper/Protein-Reaktionen hinaus, den elektronischen Zustand der Halbleiteroberfläche während des Ablaufs der Polymerisationsreaktion in definierter Weise zu verändern und ohne Störung des Meßsystems zu erfassen.



Bel.- System	Spektral- bereich [μm]	Parameter	Lad.- Beeinfl.
I	1,542	Elektroreflexion	—
II	0,38	Fibrinabsorption	—
III	0,3 - 1,2	Lad.- generation	+
IV	1,05	Photo-Elektrorefl.	+

Abb. 13 Schematische Aufteilung des Spektralbereichs zur Beleuchtung und Messung von Reflexions- und Transmissionsänderungen an der Phasengrenze Festkörper/Elektrolyt

Abb. 13 zeigt die spektrale Zuordnung der Meßverfahren, die über ein weites Frequenzspektrum eingesetzt werden:

- zur Bestimmung der Bandverbiegung (System I)
- zur Ermittlung der Fibrinkonzentration (System II)
- zur Veränderung der Ladungsträgerkonzentration in der Elektrodenoberfläche (Systeme III und IV)

Deutlich ist anhand der Abb. 13 die vernachlässigbare spektrale Überschneidung zu erkennen, die den gleichzeitigen Einsatz und die simultane Registrierung der einzelnen Meßverfahren ermöglicht. Die gegenseitige Störung der Banden ließ sich auf $< 1\%$, bezogen auf die intensitätschwächere, senken.

Die Wahl der Lichtintensität, die Abb. 13 in einem relativen Maßstab angibt, richtet sich nach der jeweiligen Aufgabenstellung, so daß für die Systeme I und II, die, ähnlich dem "Sondenprinzip", eine Zustandsbeschreibung der Halbleiteroberfläche und der Fibrinkonzentration an der Elektrode liefern, ein möglichst geringer Intensitätswert anzustreben ist, während die Systeme III und IV zur kontrollierten Beeinflussung der elektronischen Eigenschaften eine wesentlich intensivere Beleuchtung der Elektrodenoberfläche erfordern.

C. VERSUCHSAUFBAU UND SIGNALAUSWERTUNG

Die Schwierigkeiten der experimentellen Bestimmung der potentialabhängigen Fibrinogen/Fibrin-Umsetzung an einer Halbleiterelektrode ergeben sich aus zwei Problemen: zum einen aus der Erkennung der optischen Signale aufgrund des ungünstigen Signal-Rauschverhältnisses und zum anderen aus der Vielzahl der gleichzeitig zu registrierenden elektrochemischen und optischen Kenngrößen.

1. Versuchsaufbau

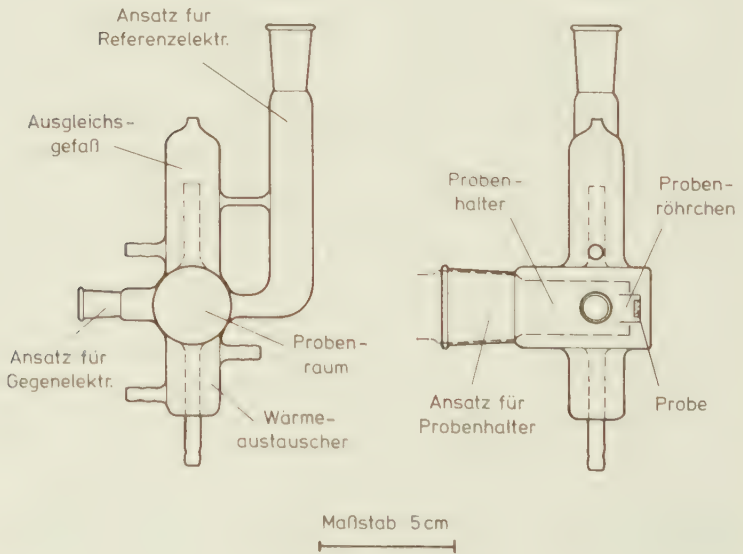
Die für die Untersuchungen benutzten scheibenförmigen n- und p-dotierten Germaniumelektroden mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Dicke von 2 mm waren auf der einen Fläche mit einem ohmschen Ringkontakt sowie einem in der Mitte auflegierten p-n-Sperrkontakt versehen. Die Proben wurden freundlicherweise von der Firma AEG-TELEFUNKEN zur Verfügung gestellt. Die mit einem Lötanschluß versehenen Proben wurden in ein aus Vinidur gefertigtes Probenröhrchen mit Epoxydharz (Scotchcast Nr. 4 der Firma 3M) eingegossen. Zur Erreichung einer hohen Oberflächengüte erfolgte anschließend eine Politur mit abnehmender Korngröße bis 0.25 µm Diamantpaste. Darüber hinaus erfolgte die für die Untersuchungen notwendige Oberflächenpräparation mit dem aus der Halbleitertechnologie bekannten Ätzverfahren CP-4, einer Mischung aus HNO_3 , HF, HCl und Br. Durch anodische Polarisierung im Bereich der Germaniumauflösung ließen sich die Voraussetzungen für ein reproduzierbares elektrochemisches Verhalten erreichen.

Als Elektrolyt diente physiologische Kochsalzlösung (0.9 % NaCl), deren pH-Wert durch einen Phosphat-Puffer (DIN 19266) auf einen Wert von 7,4 bei einer Temperatur von 37° C eingestellt wird.

Die für die Messungen benutzten Fibrinogen-Präparate, hergestellt aus Human- und Rinderplasma (Schwarz/Mann, Vertrieb Mecron bzw. Warner-Lambert, Vertrieb Gödecke) erfüllten die Forderung der Plasminogen- und Antikoagulan-

zienfreiheit. Die Gerinnungsfähigkeit, die entsprechend den Angaben der Hersteller bei 95 °C liegt, wurde vor jedem Versuch mit Hilfe eines optischen Meßverfahrens und einer experimentell ermittelten Eichkurve getestet und in eine sogenannte "wirksame Fibrinogenkonzentration" normiert.

Die elektrochemischen und optischen Untersuchungen wurden in einer speziellen Meßzelle (siehe Abb.) durchgeführt, deren Hauptmerkmale in einem geringen Elektrolytvolumen, einer maximalen Lichtdurchlässigkeit im UV- und IR-Bereich sowie einem einfachen Probenwechsel bestehen.



Schematische Darstellung der elektrolytischen Meßzelle

Das vollständig aus Quarzglas hergestellte Reaktionsgefäß enthält außer dem über einen Normschliff einsetzbaren Probenhalter die zur Polarisation der Elektrode notwendige Gegenelektrode, die mit dem Elektrolyt über eine Salzbrücke verbunden ist, sowie die Bezugselektrode (gesättigte Kalomelektrode). Zusätzlich befindet sich an der Zelle ein Ausgleichsgefäß zur Aufnahme der Fibrinogenlösung sowie ein Wärmeaustauscher zur Einstellung einer konstanten Temperatur. Zur Vermeidung von Temperatur- und Konzentrationschwankungen wurde der Elektrolyt kontinuierlich mit einer Pumpe umgewälzt. Das Gesamtelektrolytvolumen beträgt ca. 40 ml. Die Hinzugabe einer definierten Fibrinogenmenge in den Elektrolytkreislauf erfolgt über eine dünne Schlauchzuführung in das Ausgleichsgefäß (siehe Abb.).

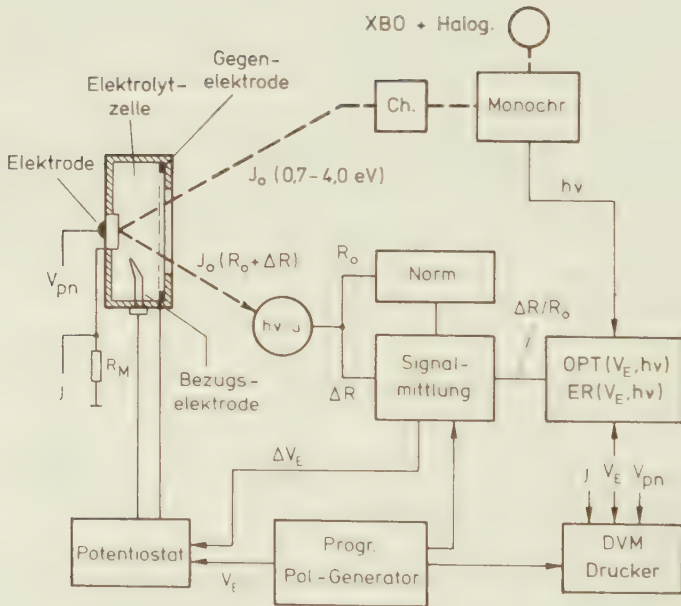
a. Elektronischer und optischer Meßaufbau

Der Aufbau für die elektrochemischen und optischen Messungen ist schematisch in Abb. 14 dargestellt.

Die Polarisation der Germaniumelektrode erfolgt potentiostatisch. Die feste oder sich zeitlinear ändernde Polarisationsspannung V_E wird in einem zentralen, programmierbaren Polarisationsgenerator erzeugt. Dieser Spannung wird zusätzlich eine sinusförmige Wechselspannung der Frequenz ω_{ER} und der Amplitude ΔV_E zur Messung des Elektreflexionssignals überlagert. Zur Aufnahme der Strom-Spannungs-Kennlinie läßt sich an dem Meßwiderstand R_M eine dem Strom proportionale Spannung abgreifen.

Die für die Germaniumelektrode als auch die für die Fibrinbildung charakteristischen Reflexions- und Transmissionsänderungen werden mit einer speziellen optischen Anordnung, die sich aus zwei voneinander unabhängigen Systemen zur Beleuchtung der Probenoberfläche zusammensetzt, ermittelt.

Die wesentlichen Elemente des optischen Teils des Versuchsaufbaus sind der Monochromator (C. Zeiss, Jena, Typ SPM 2), die Lichtquellen, bestehend aus einer Wolfram-Halogenlampe (Osram, 200 W) für den infraroten und sichtbaren



OPT: Fibrinabsorption
ER : Elektroreflexion

Abb. 14 Schematische Versuchsanordnung

sowie einer Xenon-Hochdrucklampe (Osram, XBO 150 W/1) für den UV-Spektralbereich, ein Chopper sowie die zur optoelektrischen Wandlung des von der Probenoberfläche reflektierten Lichts notwendigen Photodetektoren. Für die unterschiedlichen Spektralbereiche werden eine PbS-Zelle (Kodak) und ein Photomultiplier (RCA, Typ 95580) eingesetzt. Das Ausgangssignal läßt sich

für beide Beleuchtungssysteme in zwei Anteile trennen: ein Kanal, der der Signaländerung ΔR und ein zweiter, der dem mittleren Reflexionsvermögen R_0 der Probe proportional ist. Durch Division erfolgt die Darstellung in der Form $\Delta R/R_0$. Die Normierung wird im Anschluß an die Signalauswertung durchgeführt und eliminiert damit die spektralabhängigen Intensitätsverteilungen der Lichtquellen und der für den Strahlengang notwendigen Abbildungssysteme wie Prismen und Spiegel. Die R_0 -Bestimmung für das Multipliersystem erfolgt mit Hilfe eines Gleichspannungsverstärkers, während für die PbS-Zelle aufgrund ihrer hohen Temperaturdrift und Schwankungen des Dunkelwiderstands das R_0 -Signal mit Hilfe eines Modulationsverfahrens unter Einsatz eines Choppers gemessen wird.

Die Auswertung der optischen Signale, insbesondere das potentialabhängige Elektreflexionssignal, erfordert besondere Maßnahmen zur Signalerkennung. Die experimentellen Schwierigkeiten liegen in der Überlagerung von Störungen verschiedener Ursachen. Neben mechanischen und thermischen sind elektrische Instabilitäten der Meßapparatur zu berücksichtigen. Die Größenordnung des Elektreflexionssignals ΔR_{ER} liegt im Bereich von $10^{-4} \cdot R_0$ bis $10^{-3} \cdot R_0$. Auf die Auswertverfahren, die mit Hilfe der Korrelationstechnik eine Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses erreichen und in Abb. 14 unter dem Begriff "Signal-Mittelwertbildung" zusammengefaßt sind, wird aufgrund der wachsenden Bedeutung spektroskopischer Verfahren für elektrochemische Untersuchungen im Abschnitt C 3. näher eingegangen.

b. Die unterschiedlichen Beleuchtungssysteme

Der optische Aufbau zur Beleuchtung der Probenoberfläche besteht aus zwei Abbildungssystemen:

a. zur Messung des Elektreflexionssignals im infraroten Spektralbereich (System I) bei einer Lichtenergie von $h\nu = 0.8 \text{ eV}$ und

b. zur Registrierung der mit der Fibrinbildung verbundenen

Intensitätsänderungen im ultravioletten Energiebereich oberhalb einer Lichtenergie von 2.5 eV (System II).

Darüber hinaus läßt sich durch die Einstrahlung von Licht mit einer Energie von $h\nu < E_g$ eine Generation von Ladungsträgern in der Elektrodenoberfläche erreichen (vgl. Abb. 13).

Eine schematische Darstellung der Anordnung der verschiedenen Beleuchtungssysteme I bis IV zeigt Abb. 15.

System I

Die Einstrahlung infraroten Lichts (0.8 eV bzw. $1.57 \mu\text{m}$) erfolgt über einen Monochromator mit der zur Messung des Elektreflexionssignals notwendigen hohen spektralen Auflösung von 0.001 eV sowie ein für die Abbildung auf die Elektrodenfläche und anschließend auf die PbS-Zelle geeinigtes Spiegelsystem. Zur Unterdrückung von Streulicht der anderen Beleuchtungssysteme befindet sich vor der PbS-Zelle ein Verlaufsbandfilter (Schott, Veril IB 200), das einen spektralen Durchlaßbereich von $1.55 \mu\text{m}$ bis $1.62 \mu\text{m}$ erlaubt. Die Beleuchtung der Elektrode erfolgt durch die Quarzscheibe der Elektrolyt-zelle in einer horizontalen Ebene unter einem Winkel von ca. 10° gegen die Probenachse. Damit ist die für die Elektreflexionsspektren zugrundeliegenden Berechnungen für eine senkrechte Inzidenz erfüllt. Um eine Verfälschung bei der Auswertung (Division $\sqrt{R/R_0}$) der optischen Signale durch das von der Oberfläche der Quarzscheibe reflektierte Licht zu vermeiden, wurde die Elektrode in den Probenhalter unter einem Winkel von ca. 7° gegen die Quarzscheibe fixiert.

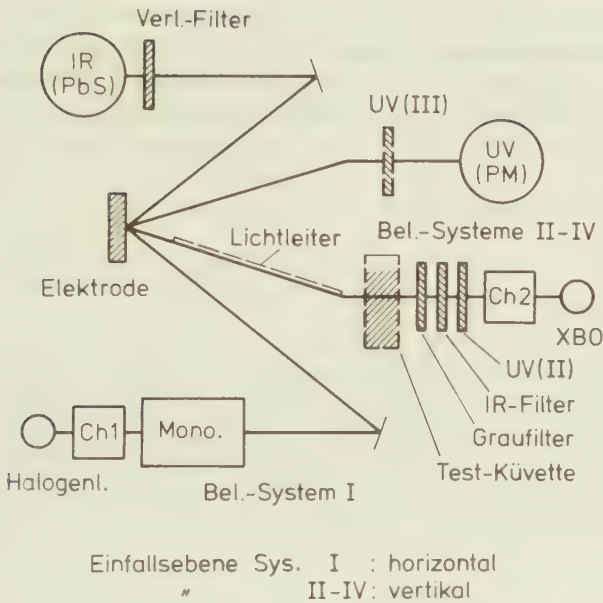


Abb. 15 Schematische Darstellung der Anordnung der optischen Strahlengänge

System II

Für das zweite System zur Beleuchtung des Reaktionsraums vor der Probenoberfläche mit ultravioletterem Licht zur Fibrinbestimmung wurde ein flexibler Lichtleiter (Schott) eingesetzt, wie auch für die Systeme III und IV, um eine optimale Justiermöglichkeit bei der Beleuchtung und Abbildung auf den Photomultiplier zu erreichen. Durch die Wahl einer zum Beleuchtungssystem I senkrechten Einfallsebene für die Beleuchtungssysteme II bis IV reduziert sich der Einfluß von Streulicht auf die PbS-Zelle auf einen vernachlässigbaren Restanteil.

Als Lichtquelle wird für die Beleuchtungssysteme II bis IV eine Xenon-Hochdrucklampe eingesetzt. Die spektrale Filterung erfolgt entsprechend den geringen Anforderungen an das Auflösungsvermögen durch eine Kombination von Farbgläsern der Typen: UG11, BG18, BG38 und GG395 (Schott), die, in Verbindung mit der UV-Absorptionskante des Lichtleiters, ein Durchlassmaximum bei $h\nu = 3.25$ eV mit einer Halbwertsbreite von 0.16 eV aufweist. Die Position des Farbglasfilters ist in Abb. 15 mit UV (II) angegeben.

System III

Das Beleuchtungssystem III ermöglicht eine Probenbeleuchtung über den gesamten Spektralbereich, so daß in Abhängigkeit von der Lichtintensität, die sich durch Graufilter variieren läßt, eine Generation von Ladungsträgerpaaren in der Elektrodenoberfläche erreicht wird. Der Spektralbereich der Xenon-Lampe wird durch die UV-Kante des Lichtleiters sowie durch ein IR-Filter bei ca. 1.2 eV begrenzt. Die UV-Filterkombination des Systems II befindet sich in diesem Fall direkt vor dem Multiplier in der Position UV(II).

System IV

Im Gegensatz zum System III erlaubt diese Anordnung die Beleuchtung zur Erzeugung von zusätzlichen Ladungsträgern nur in einem spektral eng begrenzten Bereich, dessen Maximum bei ca. 1.2 eV liegt (Farbglaskombination: NG9x und NG 1000 der Fa. Schott, Position IR(IV)). Das System IV wird im wesentlichen zur Bestimmung eines quantitativen Zusammenhangs zwischen der Generationsrate und dem Elektroreflexionssignal herangezogen und mit Hilfe eines später noch zu beschreibenden Modulationsverfahrens ausgewertet (Chopper II).

Die in der schematischen Darstellung eingezeichnete "Test"-Küvette dient in Verbindung mit dem Beleuchtungssystem II oder III dem Fibrinogen-Test, der vor jeder Messung durchgeführt wurde und Aussagen über die tatsächliche Konzentration der verschiedenen Präparate zuläßt.

Im Rahmen der für die elektrochemischen Untersuchungen typischen Bedingungen werden im folgenden zwei Korrelationsverfahren für die Signalanalyse dargestellt. Anschließend folgt eine Erläuterung der speziellen Voraussetzungen und der Verfahren zur Bestimmung der Bandverbiegung an der Halbleiteroberfläche und der Fibrinogen/Fibrin-Konzentration.

2. Signalauswertung

Die zur Auswertung der optischen Signale notwendige Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses wird durch den Einsatz von Meßverfahren ermöglicht, die eine der jeweiligen spezifischen Signalform optimal angepaßte Selektion erlauben. Eine Anpassung an das Meßsignal läßt sich stets dann erreichen, wenn eine feste Zuordnung zwischen der Anregung des Meßsystems und seiner Reaktion besteht. Als Voraussetzung für eine derartige Korrelation gilt, daß die Transformation durch das Meßsystem durch eindeutige und zeitunabhängige Größen darstellbar ist.

Zur Signalmittelwertbildung eignen sich insbesondere sogenannte Korrelationsanalysatoren, von denen hier ein Lock-In-Verstärker und ein Vielkanalanalysator eingesetzt wurden, die sich sowohl durch die Art der Mittelwertbildung als auch durch ihre Übertragungsbandbreite unterscheiden, deren Größe als Kriterium für eine verzerrungsfreie Wiedergabe der Signalform gelten kann.

- a. Das Lock-In-Verfahren überträgt aus dem Frequenzspektrum des Signals mit einem Schmalbandverstärker selektiv eine der charakteristischen Frequenzen gemäß der FOURIER-Analyse. Ausgewertet wird im allgemeinen der Grundwellenteil, dessen Amplitudenwert durch einen von der Anregungsfrequenz (Referenzsignal) gesteuerten phasenempfindlichen Gleichrichter und einer nachgeschalteten Tiefpaßanordnung gemessen wird. Die Verbesserung des Signal/Rausch-Verhält-

nisses beruht auf der hohen Selektivität und einer hohen Integrationskonstanten.

- b. Beim Vielkanalanalysator wird das Meßsignal mit einer im Vergleich zur Anregungsfrequenz f_M wesentlich höheren Frequenz f_T abgetastet ($f_T \gg f_M$) und die jeweiligen mittleren Amplitudenwerte des entsprechenden Signalabschnitts der zeitlichen Dauer $T_K = 1/f_T$ gespeichert. Die Anzahl der Abschnitte, angegeben durch die Zahl der Kanäle, bestimmt das zeitliche Auflösungsvermögen und damit die höchste noch übertragbare Frequenz aus dem FOURIER-Spektrum des Signals. Die Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses beruht auf der Mittelwertbildung der einzelnen Amplituden während jeder Anregungsperiode, wobei der Grad der Verbesserung mit der Wurzel der gemittelten Zyklen wächst.

Eine Betrachtung der Übertragungsbandbreite zeigt, daß beide Verfahren nur für sinusförmige Meßsignale vergleichbare Resultate liefern. Für den allgemeineren Fall einer nichtlinearen Transformation des Anregungssignals durch das Meßsystem treten neben der Grundwelle noch höhere Frequenzanteile auf, so daß zur Beurteilung der gesamten Signalinformation als Funktion eines modulierten Anregungsparameters (Elektrodenpotential) ein Vielkanalanalysator einzusetzen ist.

Für die Untersuchungen von Meßgrößen elektrochemischer Vorgänge ergibt sich jedoch eine Anwendungsbeschränkung für den Analysator, da aufgrund der Mittelwertbildung die minimale Modulationsfrequenz in Abhängigkeit vom Signal/Rausch-Verhältnis und der Meßdauer im allgemeinen nicht einige Hertz unterschreiten kann und somit Reaktionen mit niedrigen Bildungsrate, wie z. B. die Fibrinogen/Fibrin-Umsetzung, nicht zu erfassen sind.

In derartigen Fällen zeigt sich das Lock-In-Verfahren bei Anwendung der sogenannten Modulationstechnik überlegen (29). Dazu wird dem sich langsam

ändernden Parameter (Amplitude M , Frequenz f_M) eine Wechselspannung der Amplitude ΔM und der Frequenz $f_{\Delta M}$ überlagert. Die der Größe ΔM proportionale Lock-In-Auswertung liefert jedoch nicht die gesuchte Signalfunktion $S = f(M)$, sondern vielmehr deren differentielle Größe

$$\Delta S(M_0) = \left(\frac{dS}{dM} \right)_{M_0} \Delta M \quad (14)$$

am Arbeitspunkt M_0 der Variablen M . Im allgemeinen besteht eine eindeutige Beziehung zwischen der Modulation ΔM und der Größe M , so daß sich die gesuchte Verknüpfung $S = f(M)$, wie sie ein Vielkanalanalysator direkt liefert, durch Integration bis auf eine Konstante ermitteln läßt

$$S(M) = \int_M \Delta S(M) dM \quad (15)$$

a. Meßverfahren zur Bestimmung der Bandverbiegung

Zur Bestimmung der Aufteilung des Elektrodenpotentials

$$V_E = \varphi_s + V_H + \eta_i \quad (16)$$

an der Phasengrenze, das sich in die Bandverbiegung φ_s im Raumladungsbe-
reich des Halbleiters und den Potentialabfall in der elektrolytseitigen
Randschicht - dem HELMHOLTZ-Potential V_H und möglichen Reaktionsüberspan-
nungen η_i - gliedert, eignet sich die Messung des Elektroreflexionssig-
nals. Die Änderung des Reflexionsvermögens $R = g(F_s) = f(\varphi_s)$ hängt aus-
schließlich von der Oberflächenfeldstärke F_s und damit selektiv von der
Bandverbiegung φ_s ab, ohne durch den Ablauf elektrochemischer Reaktionen
beeinflußt zu werden. Aufgrund der geringen Polarisationsgeschwindigkeiten
 dV_E/dt erfolgt die Elektroreflexionsmessung nach dem Lock-In-Verfahren. Die
Auswertung des differentiellen Reflexionssignals $\Delta R = f(\Delta \varphi_s)$ erfor-
dert, wie noch gezeigt wird, ein Eichverfahren zur Ermittlung des gesuchten

Zusammenhangs

$$R(\varphi_s) - R(0) \equiv R_r \quad (17)$$

Zur Verdeutlichung zeigt Abb. 16 eine schematische Darstellung des Meß- und Auswertverfahrens für das Elektreflexionssignal. Die Modulation der Feldstärke wird durch eine der Polarisationsspannung V_E potentiostatisch überlagerte Wechselspannung erreicht. Als Modulationsamplitude wird $\Delta V_E = 50 \text{ mV}$ gewählt (19). Die quantitative Auswertung erfordert im gesamten Potentialbereich:

$$\Delta R(\Delta V_E) = \Delta R(\Delta \varphi_s) \quad (18)$$

Eine Trennung in $\Delta V_E = \Delta \varphi_s$ läßt sich aufgrund der unterschiedlichen Frequenzabhängigkeit der einzelnen Potentialanteile - $\Delta \varphi_s$, ΔV_{H} und $\Delta \eta_1$ - durchführen. Für die Modulationsfrequenz f_M ergab sich als günstigster Bereich: $30 \leq f \leq 300 \text{ Hz}$, dessen oberer Wert durch die Grenzfrequenz des PbS-Photodetektors festgelegt ist.

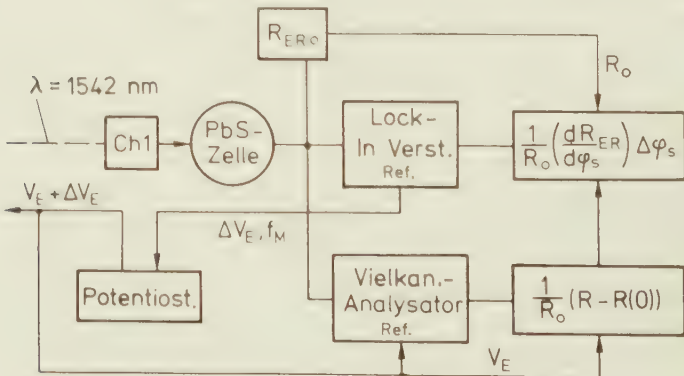


Abb. 16 Blockdiagramm zur Auswertung der Bandverbiegung an der Halbleiteroberfläche mit Hilfe der Elektreflexion

Eine Integration des nach dem Lock-In-Verfahren gemessenen Signals

$$R_o^{-1} \left(\frac{dR}{d\varphi_s} \right) \cdot \Delta \varphi_s \quad (19)$$

in der Form

$$R_o^{-1} \int_{\varphi_s}^{\varphi_s'} dR(\varphi_s) = R_o^{-1} [R(\varphi_s) - R(0)] \quad (20)$$

zur Bestimmung der Funktion $R(\varphi_s)$ im gesamten Potentialbereich ($-1400 \text{ mV} \leq V_E \leq +400 \text{ mV}$) ist aufgrund des unbekannten Zusammenhangs

$$\varphi_s = f(V_E, V_H) \quad (21)$$

nicht möglich. Der Betrag der Bandverbiegung hängt nichtlinear mit dem Elektrodenpotential V_E zusammen, da sich die HELMHOLTZ-Spannung V_H in bestimmten Polarisationsbereichen ändert.

Dennoch besteht die Möglichkeit, im Bereich der stabilen Germaniumhydrid-Struktur, die sich im kathodischen, stromlosen Bereich ($V_E \leq -200 \text{ mV}$) ausbildet, eine Bestimmung durchzuführen; hier gilt $\Delta V_E = \Delta \varphi_s$. Eine Integration des Lock-In-Signals läßt sich dementsprechend in diesem Bereich zwar ausführen, ist aber nicht eindeutig, da die Integrationskonstante $R(0)$ (siehe Gl. (20)) aufgrund der Beziehung $R(0) = R(\varphi_{s0})$ die Kenntnis des Flachbandpotentials voraussetzt.

Die Lage des Flachbandpotentials läßt sich jedoch im kathodischen Potentialbereich durch den Einsatz des Vielkanalanalysators eindeutig ermitteln. Hierbei bietet sich der Vorteil, daß die Kenntnis des funktionellen Zusammenhangs $R = f(\varphi_s)$ nicht erforderlich ist. Eine Identifizierung des Flachbands φ_{s0} ergibt sich aus der Tatsache, daß die Änderungen des feldabhängigen Reflexionsvermögens am fundamentalen Band-Band-Übergang nur vom Betrag der Feldstärke bzw. der Bandverbiegung abhängt und stets mit einer Abnahme verbunden ist:

$$R(\varphi_s) \leq R(\varphi_{s0}) \quad (22)$$

Damit läßt sich die übliche Auswertung der Phasengrenzkapazität vermeiden, die nur unter einschränkenden Annahmen durchführbar ist.

Die mit dem Analysator parallel zum Lock-In-Verfahren durchgeführte Messung erfolgt nach einer breitbandigen Vorverstärkung mit dem am kathodischen Wendepunkt des Potentials angesteuerten Analysators (Abb. 16).

Das Ergebnis einer Eichmessung zeigt Abb. 17, in der für beide Verfahren die Reflexionsänderung als Funktion der Bandverbiegung φ_s nach der Normierung auf den R_0 -Wert in kathodisch-anodischer Polarisationsrichtung dargestellt sind.

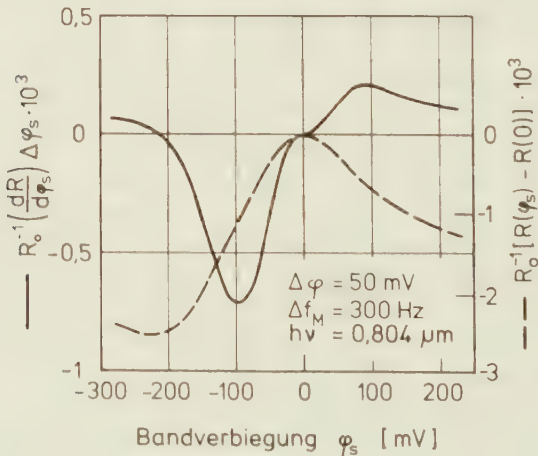


Abb. 17 Änderung des Reflexionsvermögens und dessen Ableitung in Abhängigkeit von der Bandverbiegung

Die Amplitude des Elektreflexionssignals für das Lock-In-Verfahren bezieht sich auf eine Modulationsamplitude $\Delta \varphi_s = 50 \text{ mV}$, die auch bei allen anderen nach diesem Verfahren durchgeführten Messungen beibehalten wurde.

Der Signalverlauf $\Delta R(\varphi_s)$, wie ihn die Lock-In-Messung liefert (---), entspricht der Ableitung der Funktion $R_0^{-1} \cdot [R(\varphi_s) - R(0)]$, die durch die deutliche Reflexionsabnahme auf beiden Seiten des Kurvenmaximums, dem Flachbandpotential φ_{s0} , gekennzeichnet ist. Untersuchungen zum Verhalten des Lock-In-Signals im Bereich negativer Bandverbiegungen, in dem nach Durchlaufen eines Minimums ein zweiter Nulldurchgang als Folge einer Sättigung der Reflexionsabnahme bei weiter steigender Bandverbiegung auftritt, zeigten, daß der hier dargestellte typische Charakter des Signalverlaufs auch für wesentlich langsamere Polarisationsgeschwindigkeiten und einen größeren Polarisationsbereich erhalten bleibt und damit eine Fehlinterpretation des kathodischen Nulldurchgangs als vermeintliches Flachbandpotential ausschließt.

Die Auswertung des Elektreflexionssignals zur quantitativen Bestimmung der Bandverbiegung und damit der Potentialverteilung an der Phasengrenze Halbleiter/Elektrolyt ergibt gegenüber den Messungen der Phasengrenzkapazität den besonderen Vorteil einer selektiven und nur durch die Elektroden-eigenschaften bestimmten Meßmethode, die darüber hinaus durch die Verwendung von Licht ein von den sonst üblichen elektrischen Kenngrößen (Strom, Spannung usw.) völlig unabhängiges Meßprinzip ausnutzt. Signalanteile, die sich entweder aus potentialabhängigen Veränderungen der HELMHOLTZ-Schicht und des angrenzenden Elektrolytbereichs oder durch Reaktionsprodukte elektrochemischer Umsetzungen ergeben, haben keinen Einfluß. Aufgrund der benutzten Lichtenergien und Lichtintensitäten ist gewährleistet, daß eine Beeinflussung des Meßsystems - Halbleiter/Elektrolyt - und der Umwandlungsreaktion Fibrinogen/Fibrin nicht auftritt.

b. Bestimmung der Fibrinogen/Fibrin-Konzentration

Für die potentialabhängige Bildung des Fibrins wird die Absorption für Licht mit einer Energie von 3.25 eV verfolgt. Die Registrierung erfolgt durch einen Multiplier, einen Differenzverstärker, der zur Normierung des Signals

$\Delta J_F/J_0$ eingesetzt wird, sowie ein Tiefpaßfilter (siehe Abb. 18). Die auftretenden Signaländerungen ΔJ_F liegen im Bereich von $10^{-2} \cdot J_0$ bis $10^{-1} \cdot J_0$. Um eine Beeinflussung des Reaktionsgleichgewichts durch das verwendete UV-Licht zu vermeiden (43), wurde die Lichtintensität J_0 möglichst gering gehalten. Die sich daraus ergebende Verschlechterung des Signal/Rausch-Verhältnisses (für $\Delta J_F = 10^{-2} \cdot J_0$ ca. 0 db) konnte aufgrund der

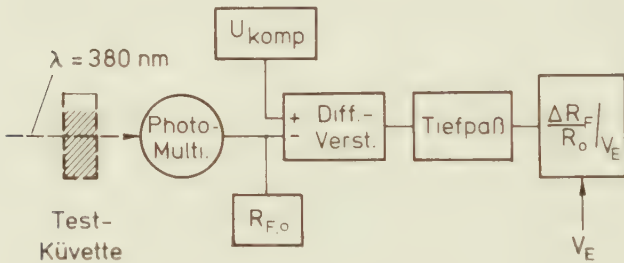


Abb. 18 Blockdiagramm zur Auswertung der an der Oberfläche erzeugten Fibrinkonzentration in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential

geringen Polarisationsgeschwindigkeit von $dV_E/dt \leq 10 \text{ mV/s}$ durch ein Tiefpaßfilter mit hoher Zeitkonstante kompensiert werden. Unter Berücksichtigung der Langzeitdrift der gesamten Anordnung lag die maximale Auflösung bei ca. $2 \cdot 10^{-3} \cdot J_0$. Der Beitrag des im Bereich von 3.9 eV bis 4.6 eV liegenden Elektroreflexionssignals liefert bei der hier benutzten Lichtenergie von 3.25 eV einen um mindestens eine Größenordnung geringeren Wert und war dementsprechend zu vernachlässigen.

Die Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der potentialabhängigen Fibrinbildung ergaben, daß die auftretenden Streuungen allein auf eine unterschiedliche Konzentration c_0 bzw. Gerinnungsfähigkeit der Fibrinogenpräparate zurückzuführen waren. Die daher notwendige Normierung erfolgte vor jeder Messung durch den sog. "Fibrinogen-Test" mit Hilfe eines Absorptionsverfahrens, das eine Bestimmung der gerinnungsfähigen Fibrinkonzentration $c_g = \delta \cdot c_0$

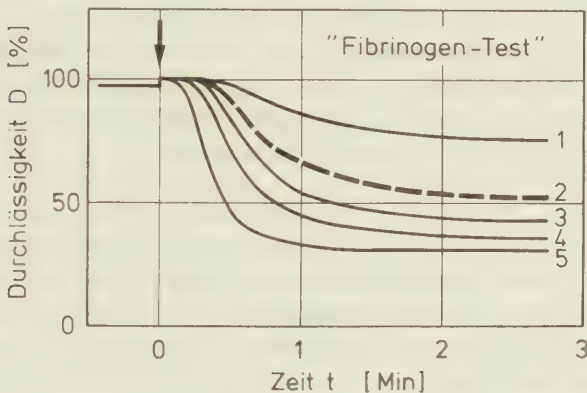


Abb. 19 Zeitabhängige Absorptionsänderung während der Koagulation des Fibrinogens bei verschiedenen Ausgangskonzentrationen nach der Hinzugabe von Thrombin
 $C_F = 0.05, 0.1, 0.2, 0.4$ und 0.8 E/ml ($1E = 0.3$ mg/ml)
 $C_{TH} = 5$ E/ml

ermöglicht. Die Meßanordnung entspricht derjenigen, wie sie in Abb. 18 dargestellt ist, mit der Ergänzung, daß sich zusätzlich eine Quarzglasküvette mit der Fibrinogenlösung unter standardisierten Bedingungen im Strahlengang befindet. Als Koagulanz wurde Thrombin verwandt.

Der Verlauf derartiger Absorptionsmessungen, die die zeitabhängige Koagulation zeigen, ist in Abb. 19 angegeben. Die Änderung der Lichtdurchlässigkeit $D(c) = J(c)/J_0$ in Abhängigkeit von der Zeit t erfolgt bei einer Lichtenergie von 3.25 eV. Zum Zeitpunkt $t = 0$ werden 0.25 ml Thrombinlösung (entspr. 5

Einheiten) innerhalb 1 Sekunde in die mit 1 ml Fibrinogenlösung gefüllte Küvette eingebracht. Zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen der Abnahme der Durchlässigkeit D und der Ausgangskonzentration des Fibrinogens bzw. der gebildeten Fibrinmenge wurde eine Schar von Meßkurven durch fortlaufende Verdünnung ein und derselben Fibrinogenlösung aufgenommen. Eine Konzentrationsbestimmung ($TG = 2 \text{ Min.}$) läßt sich nach dem Lambert-Beerschen Gesetz aufgrund des besonderen Polymersiationsverhaltens (vgl. Abschnitt B 3.) nur im Bereich geringer Fibrinogenkonzentrationen ($c_g < 0.2 \text{ E/ml}$) durchführen. Um dennoch eine hohe Auflösung dD/dc zur Korrekturbestimmung der Konzentration zu erreichen, erwies sich eine Ausgangskonzentration von $c_0 = 0.1 \text{ E/ml}$ ($= 0.3 \text{ mg/ml}$) als optimal. Die unter diesen Bedingungen erhaltene Absorptionskurve ist in Abb. 19 gestrichelt eingetragen.

Ausgehend von den experimentellen Anforderungen zur Untersuchung der Fibrinogen/Fibrin-Reaktion mit Hilfe simultaner elektrochemischer und optischer Meßverfahren wurde eine Versuchsanordnung erstellt, die eine meßtechnische Realisierung der einzelnen Fragestellungen unabhängig voneinander erlaubt. Neben den elektrochemischen Kenngrößen, die sich aus der Überlagerung der jeweiligen Größe beider Seiten der Phasengrenze Halbleiter/Elektrolyt + Fibrinogen ergeben, ermöglichen die beiden gegenseitig unabhängig einsetzbaren optischen Verfahren eine selektive Beurteilung der Vorgänge sowohl im Raumladungsbereich des Halbleiters als auch in der elektrolytseitigen Randschicht vor der Oberfläche. Darüber hinaus erweist sich die Beleuchtung der Elektrode als eine besonders einfache Methode die für den Reaktionsablauf wichtige Konzentration und Energie der Ladungsträger im Bereich der Halbleiteroberfläche definiert zu verändern.

Unter Berücksichtigung der speziellen Signalauswertverfahren ist dann die Frage nach der Korrelation zwischen der potentialabhängigen Fibrinbildung und der momentanen Bandverbiegung bzw. der an der Reaktion beteiligten Energieniveaus zu stellen, die damit zum erstenmal eine Bestimmung der materialspezifisch, elektrochemisch induzierten Aktivierung des Fibrinogens zuläßt.

D. MESSUNG UND DISKUSSION DER POTENTIALABHÄNGIGKEIT DER FIBRINBILDUNG AN DER GERMANIUMELEKTRODE

Im Rahmen der Messung der Fibrinogen/Fibrin-Umsetzung an einer polarisierten Elektrode werden sowohl die Abhängigkeit vom Elektrodenpotential und/oder einer Änderung des elektronischen Zustands der Oberfläche als auch die Polymerisation als Funktion jedes einzelnen durchlaufenen Polarisationszyklus untersucht. Da die Fibrinbildung irreversibel abläuft, ergibt sich aus dem nichtstationären Verhalten eine Abhängigkeit des Polymerisationszustands von der Meßdauer bzw. von der Anzahl der Zyklen. Dieser Einfluß läßt sich im Gegensatz zu den bisherigen Messungen (15, 16) mit dem hier angewandten Meßverfahren verfolgen.

Experimentelle Schwierigkeiten ergeben sich bei der quantitativen Bestimmung sowohl der Fibrinkonzentration als auch der mittleren Polymergröße aufgrund des eingesetzten Verfahrens der Lichtstreuung, da bisher noch keine Angaben über die funktionelle Abhängigkeit der Trübung von der partiellen Transformation des Fibrinogens zum Fibrin bekannt sind. Dennoch gelingt es, Aussagen über die Konzentration und Kinetik der Polymerisation des Fibrinogens aufgrund der Korrelation der Monomerbildung und Aggregation mit den elektronischen Eigenschaften der Oberfläche zu erhalten.

Dem unterschiedlichen Verhalten entsprechend werden die Ergebnisse im ersten Teil nur für relativ geringe anodische Potentiale und anschließend für den Bereich des anodischen Grenzstroms der Germaniumelektrode dargestellt. Durch Variation der Polarisationsgeschwindigkeit und der Ladungsträgerkonzentration in der Oberfläche lassen sich, wie im dritten Teil gezeigt, qualitative Aussagen über die Kinetik der Polymerbildung als Funktion des Potentials ableiten.

Da sich der Polymerisationsvorgang an n-dotierten Germaniumelektroden experimentell einfach durch eine geeignete Wahl der Parameter ändern läßt, sollen im folgenden die wesentlichen Ergebnisse an diesem Leitungstyp erläutert werden.

1. Die Fibrinbildung im Bereich geringer anodischer Stromdichten

Die Untersuchungen im Bereich geringer anodischer Ströme, bei denen sich die Germanium-Elektrode in guter Näherung im thermodynamischen Gleichgewicht befindet, dienen der Ermittlung der potentialabhängigen primären Fibrinbildungsphase.

Die Messungen erfolgten durch Zugabe einer definierten Fibrinogenmenge nach Ablauf einer Reihe von Polarisationszyklen, um die notwendige Stabilisierung des elektrochemischen Verhaltens des Meßsystems sicherzustellen. Der Einfluß unterschiedlicher Gerinnungsfähigkeit wurde entsprechend den Ausführungen im Abschnitt C 3b. bei der Auswertung berücksichtigt.

Die experimentellen Bedingungen lassen sich zusammenfassen:

Elektrolyt	physiologische Kochsalzlösung, gepuffert auf pH 7.4
Temperatur	310 K
Polarisationsbereich	-1000 mV bis +200...+600 mV (GKE)
Pol.-Geschwindigkeit	5 mV/s
Lichtenergie für die Elektroreflexions- messung (ER)	0.804 eV
Lichtenergie für die Fibrinmessung	3.25 eV
ER-Modulationsampl.	50 mV _{SS}
ER-Modulationsfrequ.	32 Hz

a. Zyklische Polarisationskurven

In Abb. 20 ist die Änderung der Fibrinkonzentration, das nach dem Lock-In-Verfahren aufgenommene Elektroreflexionssignal sowie die Strom-Spannungskennlinie einer n-30 Ohm cm dotierten Germaniumelektrode in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential in beiden Polarisationsrichtungen dargestellt.

Die Messung der Fibrinabsorption erfolgte mit Hilfe des Beleuchtungssystems II, die der Elektroreflexion mit dem System I.

Verlauf des Fibrin-Absorptionssignals

Ohne Fibrinogen treten, wie die Kontrollmessung (k) zeigt, keine potentialabhängigen Intensitätsänderungen auf. Nach der Hinzugabe von Fibrinogen mit einer Endkonzentration von 0.1 mg/ml, die beim kathodischen Wendepotential $V_E = -500$ mV (o) erfolgte, läßt sich mit wachsender Zahl der Polarisationszyklen (laufender Parameter) eine stufenweise Zunahme der Lichtabsorption feststellen. Die Absorptionsänderungen bzw. die Bildung von Fibrin erfolgt ausschließlich im anodischen Potentialbereich. Sowohl der Beginn als auch das Ende der jeweiligen Fibrinbildungsphase liegen bei $V_E = -150$ mV. Im kathodischen Bereich ändert sich der Polymerisationszustand nicht; er wird "eingefroren".

Verlauf des Elektroreflexionssignals

Das Elektroreflexionssignal weist einen der Eichkurve (vgl. Abb. 17) ähnlichen Verlauf auf, der darüber hinaus eine nur geringe Hysterese im gesamten Potentialbereich zeigt. Die Bandverbiegung φ_s teilt sich demzufolge unabhängig von der Polarisationsrichtung proportional auf den untersuchten Potentialbereich auf. Die mit Hilfe der Eichkurve durchgeführte Auswertung bezüglich der Bandverbiegung ist als zusätzliche Skala parallel zum Elektrodenpotential V_E angegeben. Die zunehmende Fibrinkonzentration hat auf den Verlauf des Elektroreflexionssignals und damit auf die Potentialverteilung an der Phasengrenze keinen Einfluß.

Strom-Spannungskennlinie

Der Einfluß auf den Strom-Spannungsverlauf (vgl. Abb. 7) durch das Fibrinogen/Fibrin-System zeigt sich im wesentlichen nur im anodischen Tafelbereich der Kennlinie in Form einer Verringerung des Auflösungsstroms. Wegen der Abhängigkeit des Stroms n-dotierter Ge-Elektroden von der Löcherkonzentration (vgl. Abschnitt B 2), läßt sich die Erniedrigung durch einen

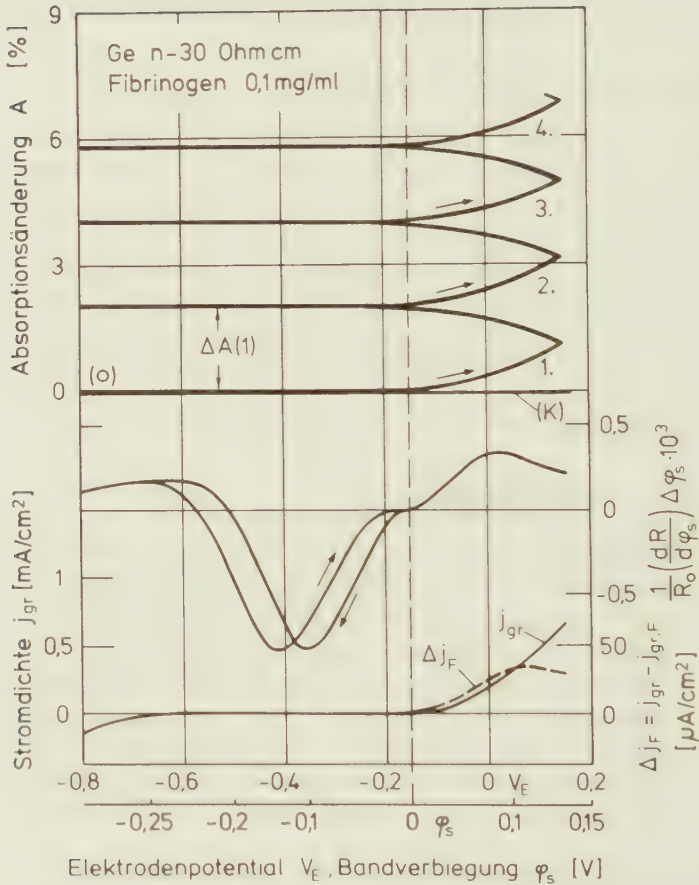


Abb. 20 Potentialabhängige Änderungen der Fibrinkonzentration (Absorptionsänderung), des Elektroreflexionssignals sowie der Strom-Spannungskennlinie an einer n-dotierten Germaniumelektrode in physiologischer Kochsalzlösung

zusätzlichen Löcherverbrauch als Folge einer Oxidation über das Valenzband deuten. Für den meßbaren Gesamtstrom mit Fibrinogen $j_{gr,F}$ gilt:

$$j_{gr,F} = f(j_{gr}^+ - j_F^+) + j_F^+$$

mit $j_{gr}^+ - j_F^+$: Anteil des für die Germaniumauflösung verfügbaren Löcherstroms

j_F^+ : Löcherstrom des Fibrinogens

Wird der Stromverstärkungsfaktor f für kleine Stromstärken gleich 2 gesetzt (32), so folgt für den Löcherstrom j_F^+ :

$$j_F^+ = j_{gr} - j_{gr,F}$$

der zur Verdeutlichung der Potentialabhängigkeit zusätzlich zur Gesamtstromdichte $j_{gr,F}$ angegeben ist (gestrichelte Kurve).

Da die Umsetzungsreaktion fast ausschließlich im Bereich der anodischen Auflösung abläuft, lassen sich aus der Auswertung der Photospannung am rückwärtigen pn-Kontakt keine weiteren Informationen gewinnen. Im kathodischen Polarisationsbereich zeigt sich als Folge der Fibrinogen/Fibrin-Reaktion keine Injektion oder Extraktion von Löchern.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- a. Die Fibrinbildung setzt eine positive Bandverbiegung $\varphi_s > 0$ voraus, d. h. die Reaktion läuft bevorzugt mit einer Verarmung der Elektronen bzw. Anreicherung von Löchern in der Oberfläche ab.
- b. Im Bereich negativer Bandverbiegungen $\varphi_s < 0$ tritt eine Stabilisierung des jeweiligen Reaktionsgleichgewichts ein. Die Inhibierung der Fibrinbildung an einer Oberfläche mit

negativer Raumladung stimmt mit den Forderungen überein, die bisher als notwendige Voraussetzungen für eine antithrombogene Implantatoberfläche angesehen wurden (1 - 6).

- c. Die Fibrinbildung ist mit dem Auftreten eines Valenzbandstroms j_F^+ verbunden, der durch Extraktion von Löchern bzw. Injektion von Elektronen mit dem Valenzband entsteht und als Oxidationsstrom der Umsetzungsreaktion in der Form



zu deuten ist.

Die weitere Untersuchung der stufenweisen Fibrinbildung $\Delta A(z)$ mit zunehmender Anzahl der Polarisationszyklen z (in Abb. 20 nicht mehr dargestellt) zeigt ein für das Fibrinogen/Fibrin-System typisches Verhalten, daß auf den Polymerisationseigenschaften sowie dem Meßverfahren der Lichtstreuung beruht.

In Abb. 21 ist die pro Polarisationszyklus auftretende Absorptionzunahme $\Delta A_N(z)$ in normierter Darstellung angegeben. Die Normierung berücksichtigt den Einfluß der mittleren Absorptionzunahme $\langle A \rangle$ und die damit verbundene Abnahme der Empfindlichkeit des Meßverfahrens. Die Umrechnung erfolgt gemäß Gl. (24):

$$\Delta A^N(z) = \Delta A(z) \cdot \exp(-\langle A \rangle) \quad (24)$$

Die Auswertung zeigt, daß etwa ab dem 4. Zyklus eine stetige Verringerung der Absorptionsänderung $\Delta A_N(z)$ auftritt, die für große Zykluszahlen gegen Null konvergiert.

Das Absorptionsvermögen, das mit der Gesamtkonzentration C_F und dem molaren Absorptionsfaktor ϵ_F verknüpft ist, bestimmt sich aus der Integration über den Elektrolytbereich gemäß Gl. (25):

$$A_F(\lambda, V_E) = \epsilon_F(\lambda) \int_x C_F(x, V_E) dx \quad (25)$$

wobei die Wellenlängen-, Potential- und Ortsabhängigkeit der einzelnen Größen als Parameter angegeben sind.

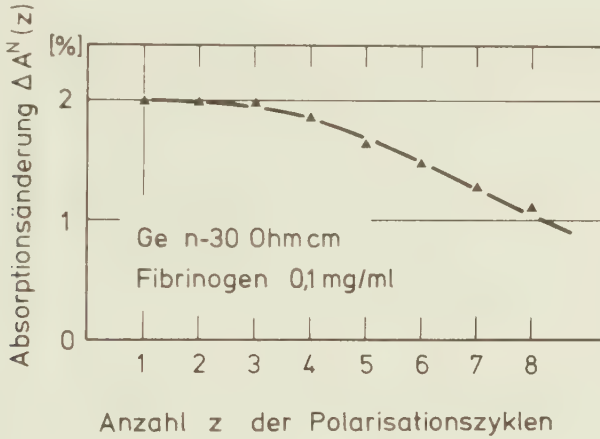
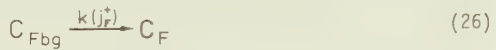


Abb. 21 Änderung der Absorptionszunahme in Abhängigkeit von der Anzahl der Polarisationszyklen

Der Abfall $\Delta A_N(z)$ in Abb. 22 mit zunehmender Polarisationsdauer ergibt sich aus einer Änderung entweder von ϵ_F oder/und der Fibrinkonzentration C_F .

Da Fibrinogen im Überschuß vorliegt und die Polarisationsbedingung



aufgrund des von der Anzahl z unabhängigen Stroms j_F^+ konstant bleibt, ist eine Abhängigkeit von C_F von der Zyklenzahl auszuschließen.

Eine Abnahme der Fibrinogenkonzentration C_{Fbg} im oberflächennahen Bereich ist ebenfalls auszuschließen, da die Ausbildung einer stabilen, dreidimensionalen Gelstruktur mit einem außerordentlich geringen Volumenanteil von weniger als 10^{-4} der Fibrinfäden erfolgt (42).

Die Untersuchung des molaren Absorptionsfaktors zeigt, daß nicht nur die Wellenlänge λ sondern, wie Abb. 12 bereits deutlich angibt, auch der von der Gesamtmenge der Polymeren abhängende Polymersiationsgrad zu berücksichtigen ist. Die Schwierigkeiten bei der Interpretation des Faktors ϵ_F stellen sich anschaulich bei der Auswertung der von der Fibrinogenkonzentration abhängenden Absorption des Systems Fibrinogen/Thrombin dar. Abb. 22 gibt die Abhängigkeit der auf die Einheitskonzentration (1 mg/ml) normierten Trübung τ der Fibrinpolymere als Funktion der Gesamtkonzentration C_{Fbg} an. Die Auswertung wurde aus einer Schar von Gerinnungskurven (vgl. Abb. 19) bei gleichbleibender Thrombinkonzentration von 1 E/ml nach jeweils 15 Minuten Gerinnungsdauer durchgeführt.

Ein Vergleich zwischen einer konzentrationsunabhängigen Trübungsänderung, d. h. einem konstanten Faktor ϵ_F (gestrichelte Kurve) sowie der gefundenen Abhängigkeit für das Fibrinogen/Thrombin-System zeigt deutlich, daß mit zunehmender Konzentration die Bildung von größeren, optisch inhomogenen Bereichen dominiert, die zu einer Verringerung der Streuintensität führen. Phänomenologisch ändert sich die Gelstruktur des Fibrins bei geringen Konzentrationen von verketteten Einzelfäden bis hin zu einer dichten Verknüpfung ganzer Kettenbündel bei hohen Konzentrationen (42). Demnach führt die "feine" Struktur zu geringeren Abweichungen vom RAYLEIGH'schen Gesetz (λ^{-4} -Verlauf in Abb. 12) und damit bei gleicher Wellenlänge zu einem mehr theoretischen Wert der Absorption pro Einheitskonzentration, verglichen mit der "groben" Struktur.

Zusammenfassend zeigt sich eine komplizierte Abhängigkeit des Absorptionsfaktors ϵ_F nicht nur von der Wellenlänge λ sondern auch vom Polymersiationsgrad, der seinerseits durch die Polymersiationsgeschwindigkeit beeinflusst wird. Es gilt demnach:

$$\epsilon_F = \epsilon(\lambda, C_{Fbg}, dC_{Fbg}/dt) \quad (27)$$

Die Verringerung der Absorptionszunahme $\Delta A_N(z)$ in Abb. 21 mit zunehmender Fibrinkonzentration resultiert aus dem Übergang von einer "feinen" zu einer "groben" Struktur, d. h. bei gleichbleibender Fibrinbildungsrate zu einer immer geringeren Absorptionszunahme.

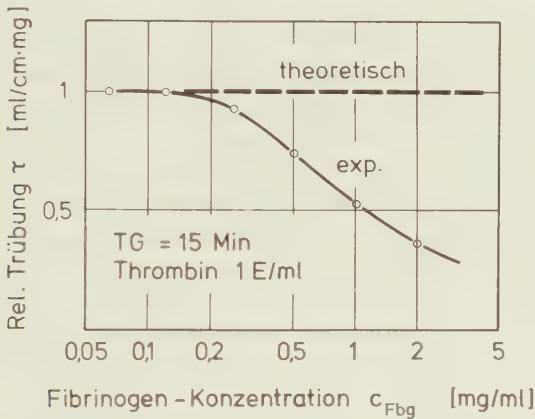


Abb. 22 Relative Änderung der Trübung einer Fibrinogenlösung, bezogen auf eine Einheitskonzentration von $C_F = 1$ mg/ml in Abhängigkeit von der Gesamtkonzentration
Koagulant: Thrombin

b. Der Einfluß unterschiedlicher Dotierungen

Zur Klärung der Abhängigkeit der Fibrinbildung sowohl von der Bandverbiegung und damit von der Energie der Ladungsträger als auch von der Konzentration der Löcher wurde zyklische Absorptionskurven zusammen mit dem Elektroreflexionssignal an unterschiedlich p- und n-dotierten Ge-Elektroden aufgenommen.

Die potentialabhängige, stufenweise Absorptionszunahme $\Delta A_N(z)$ nahm für die untersuchten Dotierungen p-1, p-10, n-30, n-8 und n-2 Ohm cm bei gleichem Elektrodenpotentialbereich in der genannten Reihenfolge, d. h. mit geringer werdender Löcherkonzentration zunächst unerwartet zu. Die Erklä-

nung für dieses Verhalten lieferte die Auswertung der zyklischen Absorptionskurven. Mit zunehmender n-Leitfähigkeit verschiebt sich die Potentiallage des Abscheidopotentials $V_{E,F}$ zu kathodischen Werten, und führt wegen der damit verbundenen Erhöhung der Anzahl reaktionsfähiger Energietermine zu einer Verstärkung der Fibrinbildung. Durch Normierung auf eine für alle Dotierungen gleichgroßen Potentialbereich zeigte es sich, daß die Absorptionsänderungen übereinstimmen (siehe Abb. 23).

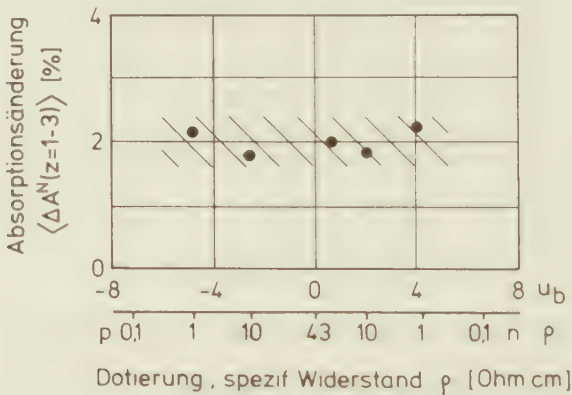


Abb. 23 Änderung der Absorption pro Polarisationszyklus in Abhängigkeit von der Dotierung der Germaniumelektrode

Die Angabe der Dotierung erfolgt über die reduzierte Energiegröße $u_b = (F - E_i)/kT$, die den linearen Zusammenhang zwischen den FERMI-Niveaus der dotierten und der eigenleitenden Probe beschreibt. Die Konzentration der Elektronen und Löcher hängen gemäß Gleichung (28)

$$n_b = n_i \exp(u_b) \quad (28a)$$

$$p_b = n_i \exp(-u_b) \quad (28b)$$

exponentiell von u_b ab (n_i = Inversionsdichte) und damit die Leitfähigkeit bzw. der spezifische Widerstand.

Die Widersprüche zwischen den in Abb. 20 und Abb. 23 dargestellten Ergebnissen, die einerseits eine Abhängigkeit zwischen der Fibrinbildung und der Löcherkonzentration und andererseits keine Erhöhung der Fibrinbildung bei den p-dotierten Elektroden gegenüber n-dotierten Proben zeigten, lassen sich aufklären. Als notwendige Voraussetzung für den Ablauf der Fibrinogen/Fibrin-Reaktion wird eine Mindestkonzentration besetzbarer Terme angenommen, deren Konzentration jedoch nicht den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Dies wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

Inwieweit das Abscheidepotential, an dem die Fibrinbildung erkennbar einsetzt, mit den dazugehörigen Werten der Bandverbiegung korreliert, ergibt sich aus dem Elektroreflexionssignal.

Es zeigt sich, daß unabhängig von der Dotierung eine Übereinstimmung zwischen dem Abscheidepotential $V_{E,F}$ und dem Flachbandpotential ψ_{so} besteht. In dem Maße, wie das Potential $V_{E,F}$ sich mit zunehmender n-Leitfähigkeit zum kathodischen verschiebt, ändert sich die elektronische Struktur der Phasengrenze und führt damit zu einer Änderung des HELMHOLTZ-Potentials bzw. bei vorgegebenem Elektrodenpotential zu unterschiedlichen Bandverbiegungen. Experimentell läßt sich das gleiche Verhalten für das Abscheidepotential feststellen. Diese feste Kopplung zwischen der Bandverbiegung und dem Abscheidepotential beweist die Abhängigkeit der Fibrinbildung von den reaktionsfähigen Energietermen.

Abb. 24 veranschaulicht diesen Zusammenhang. Die in Klammern angegebenen Potentialwerte beziehen sich auf die Lage des Flachbandpotentials ψ_{so} . Die Fehlerbandbreite der Bestimmung des Abscheidepotentials beträgt 25 mV und ist durch die geringen Absorptionsänderungen in diesem Bereich gegeben.

Für den Beginn der Aktivierung der Fibrinogen/Fibrin-Reaktion läßt sich die Bandverbiegung auf ca. $\phi_s = +12$ mV bestimmen. Die Aktivierung ist demnach unabhängig von dem im elektrolytseitigen Bereich der Phasengrenze auftretenden HELMHOLTZ-Potential V_H (Gl. 1) sowie der Dotierung der Elektrode und wird nur von der Energie der zur Verfügung stehenden Ladungsträger bestimmt. Mit zunehmender Bandverbiegung vergrößert sich zwar die Zahl der verfügbaren

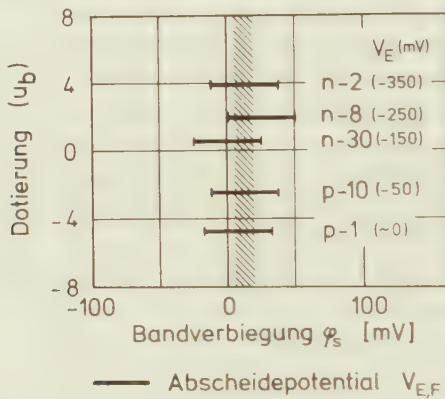


Abb. 24 Abhängigkeit des Abscheidopotentials der Fibrinbildung von der Bandverbiegung für unterschiedlich dotierte Germaniumelektroden
In Klammern: Lage des Abscheidopotentials in der V_E -Skala

Locher exponentiell, jedoch stellt sich durch die beginnende anodische Germaniumauflösung ein konkurrierender Löcherverbrauch ein.

Inwieweit der Polymerisationsvorgang von der im anodischen Sperrbereich n-dotierter Ge-Elektroden auftretenden Ladungsträgererschöpfung abhängt, wird im folgenden erläutert.

2. Die Fibrinbildung im Bereich des anodischen Grenzstroms

Die Abhängigkeit der Fibrinbildung vom anodischen Potential bzw. von einer positiven Bandverbiegung wurde, über den in Abb. 20 dargestellten Bereich hinaus, im Gebiet des Grenzstroms j_{gr} durch schrittweise Erhöhung des anodischen Endpotentials um ca. +150 mV untersucht. Unter Zugrundelegung, daß sich die Absorptionszunahme $\Delta A_N = f(z)$ für $z < 3$ proportional zur gebildeten Fibrinmenge verhält, zeigt Abb. 25, daß für kleine Differenzen zwi-

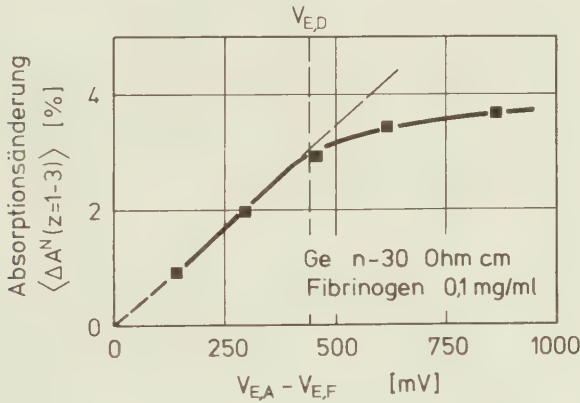


Abb. 25 Zyklische Absorptionszunahme in Abhängigkeit vom anodischen Endpotential, bezogen auf das Abscheidopotential $V_{E,F}$

schen dem anodischen Endpotential $V_{E,A}$ und dem Abscheidopotential $V_{E,F}$ die Fibrinbildung linear mit der Überspannung $V_{E,A} - V_{E,F}$ zunimmt und oberhalb von +500 mV konstant bleibt. Jede Potentialerhöhung darüber hinaus führt zu keiner weiteren Aktivierung und Bildung von Fibrinmonomeren. Der Potentialvergleich zeigt, daß das Ende der Fibrinbildungsphase mit dem Beginn des Sperrbereichs zusammenfällt, d. h. daß die Erschöpfung der Löcherkonzentration zu einer auf Null zurückgehenden Fibrinbildungsrate und damit zu einer Stabilisierung des Polymerisationsvorgangs führt. Dieses Verhalten

bestätigt, daß zur Aktivierung des Fibrinogens eine minimale Löcherkonzentration erforderlich ist.

Inwieweit neben der Löcherkonzentration noch andere Parameter der elektronischen Oberflächenstruktur der Phasengrenze, wie z. B. die Oberflächenfeldstärke, den Aktivierungsprozeß beeinflussen, läßt sich durch ein Experiment feststellen, indem die Fibrinbildung bei zusätzlicher Generation von Ladungsträgerpaaren mit Hilfe des Beleuchtungssystems III oder IV ermittelt wird.

Das Ergebnis einer solchen Messung zeigt Abb. 26, bei der nach dem ersten Polarisationszyklus ohne Beleuchtung, der zweite dann mit (System III, vgl. Abb. 13) und der dritte Zyklus wieder zur Kontrolle ohne Beleuchtung durchgeführt wurde. Aufgetragen ist die Absorptionszunahme A sowie der Stromdichte- und Photospannungsverlauf in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential für eine n -2 Ohm cm dotierte Elektrode.

Der Absorptionsverlauf zeigt im ersten Zyklus nach der Hinzugabe von Fibrinogen (o) das bereits bekannte Verhalten sowie die im Sperrbereich ($V_E > 100$ mV) auftretende Begrenzung der Absorptionszunahme. Im zweiten kathodisch-anodischen Polarisationszyklus erfolgt nach einer mit dem ersten Durchlauf vergleichbaren Adsorptionsänderung im Bereich von $V_E = -350$ mV bis etwa $V_E = 0$ mV eine sehr starke Absorptionszunahme für Potentiale $V_E > 100$ mV, die erst nach der Polarisationsumkehr bei $V_E = -350$ mV endet und mit einem Wert von ca. 40 % mehr als das Zehnfache des ersten Zyklus erreicht.

Im unteren Teil der Darstellung zeigt sich am Verlauf der Strom-Spannungskennlinie deutlich die durch die Ladungsträgergeneration bewirkte Stromerhöhung. Darüber hinaus zeigt der Verlauf der Photospannung, daß der vollständige Verbrauch der Überschußladungen infolge der Germaniumauflösung erst am Ende des anodischen Potentialbereichs einsetzt.

Die durch die Beleuchtung hervorgerufene Erhöhung der Ladungsträgerkonzentration im Oberflächenbereich der Elektrode führt zu einer Änderung der Bandverbiegung φ_s sowie der Feldstärke F_s und damit zu einer Änderung der

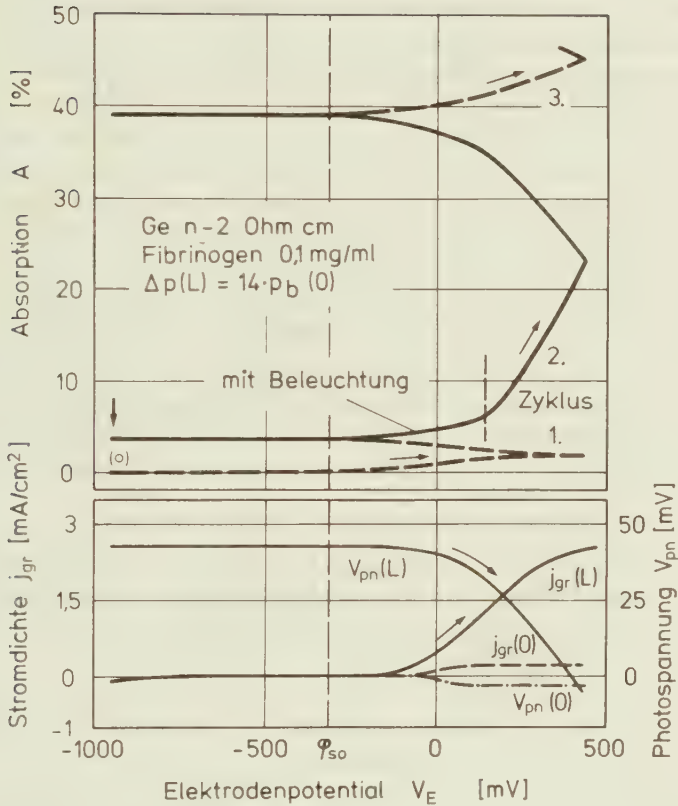


Abb. 26 Änderung der Absorptionskurve für die Fibrinbildung im Grenzstrombereich bei Beleuchtung der Elektrodenoberfläche
 (----) ohne Beleuchtung, 1. und 3. Zyklus
 (—) mit Beleuchtung, 2. Zyklus

energetischen Verteilung der für die Fibrinogen/Fibrin-Reaktion notwendigen Austauschtermine. Die Möglichkeit zur Beeinflussung des elektronischen Zustands der Halbleiterelektrode und damit ebenfalls des elektrolytseitigen Phasen-

grenzbereichs bietet den besonderen Vorteil, zusätzliche Informationen über den Ablauf der Proteinreaktionen zu gewinnen, die bei der Verwendung von Metallelektroden nicht zu erreichen sind.

Zur Klärung der bei der Beleuchtung zunehmenden Fibrinogenaktivierung und Monomerbildung werden im folgenden die auftretenden Bandverbiegungen und Feldstärken ermittelt. Die Bestimmung der Bandverbiegung ohne ($\varphi_s(0)$) und mit Beleuchtung ($\varphi_s(L)$) erfolgt durch die Auswertung des Elektreflexionssignals $ER(0)$ bzw. $ER(L)$ mit Hilfe der für beide Fälle ermittelten Eichkurve. Die Oberflächenfeldstärke F_s läßt sich im Fall der unbeleuchteten Elektrode sowohl für den Potentialbereich des thermischen Gleichgewichts ($V_E < V_{E,II}$) als auch für den Sperrbereich ($V_E > V_{E,II}$) berechnen. Eine Bestimmung der Feldstärke bei beleuchteter Elektrode ist jedoch infolge der hohen Reaktionsstromdichten $j_{gr}(L)$ (vgl. Abb. 26) und der damit verbundenen Abweichung vom thermischen Gleichgewicht nur näherungsweise möglich.

Der Vergleich der Elektreflexionssignale $ER(0)$ und $ER(L)$ erlaubt dagegen eine experimentelle Bestimmung der Oberflächenfeldstärke $F_s(L)$ im gesamten Potentialbereich, da zwischen der Reflexionsänderung $ER(F_s) = R(F_s) - R(0)$ und der Feldstärke F_s der Zusammenhang

$$R(F_s) - R(0) = B |F_s|^{1/3} \quad (29)$$

besteht (22, 36). Der Wert der Konstanten B ergibt sich aus dem Verlauf des Elektreflexionssignals sowie der berechneten Feldstärke ohne Beleuchtung.

Das Ergebnis der Elektreflexionsmessung sowie die Auswertung der Feldstärke ist in Abb. 27 für den Potentialbereich $-700 \text{ mV} < V_E < +400 \text{ mV}$ dargestellt. Der Einfluß der Beleuchtung zeigt sich insbesondere im Bereich positiver Bandverbiegungen in einer Zunahme der Reflexionsänderung, die auf einer Erhöhung der Oberflächenfeldstärke beruht.

Die Berechnung der Feldstärke erfordert die Kenntnis der Ladungsverteilung im thermischen Gleichgewicht (vgl. Gl. 7 - 10) bzw. im anodischen Sperrbereich, die nach SCHOTTKY (45) durch das Fehlen der beweglichen Löcher im Raumladungsbereich charakterisiert ist, so daß der Potentialverlauf inner-

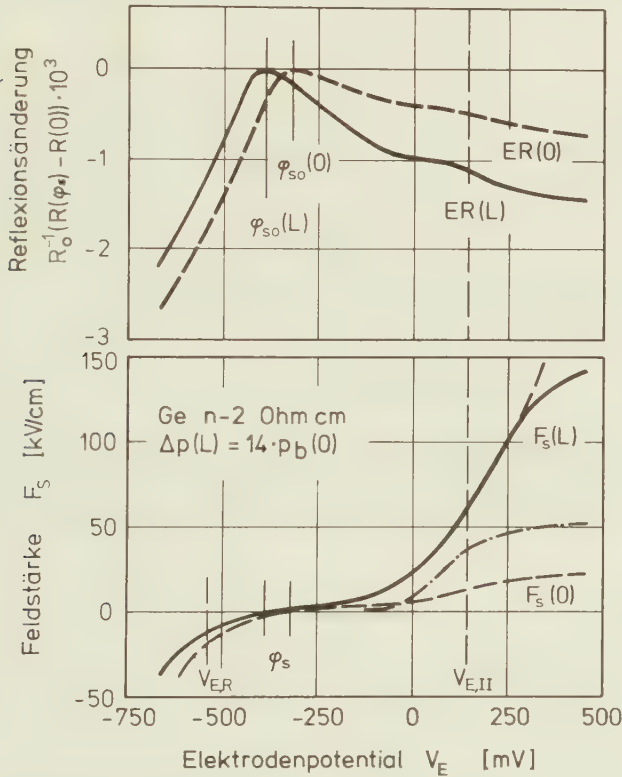


Abb. 27 Änderung des Elektreflexionssignals und des ermittelten Feldstärkeverlaufs in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential ohne (----) und mit (—) Beleuchtung für eine n-2 Ohm cm dotierte Germaniumelektrode
 - · - · - Oberflächenfeldstärke einer eigenleitenden Probe ohne Beleuchtung

halb der Randschicht nur noch von den ionisierten, ortsfesten Donatoren n_D bestimmt wird. Der Theorie entsprechend ergibt sich damit im Raumladungsbe-
reich für den Feldstärkenverlauf eine lineare und für das Potential eine
quadratische Abhängigkeit von der Ausdehnung des Verarmungsgebiets. Für den
Zusammenhang zwischen der Feldstärke und der Bandverbiegung gilt:

$$F_s = \left(\frac{2en}{\epsilon_1 \epsilon_0} \right)^{1/2} \sqrt{\varphi_s} \quad (30)$$

Die Berechnung des Feldverlaufs der n-2 Ohm cm dotierten Ge-Elektrode im
thermischen Gleichgewicht erfolgt gemäß Gleichung (9) unter Berücksichti-
gung der Größen $u_b(0)$ (ohne Bel.) sowie im Fall der Beleuchtung $u_{bn}(L)$ und
 $u_{bp}(L)$, die zur Charakterisierung der Aufspaltung der FERMI-Niveaus in F_n
und F_p dienen (vgl. Abb. 11). Zur Auswertung der Konzentrationserhöhung der
Ladungsträger wird die Änderung des anodischen Auflösungsstroms Δj_{gr} bei
Beleuchtung benutzt. Die Zusatzkonzentration $\Delta p(L)$ folot Gleichung (31)

$$\Delta p(L) = p_b \cdot (j_{gr}^+(L) - j_{gr}^+(0)) / j_{gr}^+(0) \quad (31)$$

mit den Diffusionsgrenzstromdichten der Löcher j_{gr}^+ , die um den Faktor f
kleiner als die gemessenen Reaktionsströme j_{gr} sind (vgl. Gl. (4)). Für die
Ladungsträgerkonzentration p_b im ungestarten Halbleiter gilt die Beziehung
(28b)

$$p_b = n_i \exp(-u_b) \quad (28b)$$

mit der Inversionsdichte n_i , deren Wert für Germanium $n_i = 2,5 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-3}$
beträgt.

Die Abweichung der Quasi-FERMI-Niveaus F_n und F_p , ausgedrückt durch die
Größen u_{bn} und u_{bp} , berechnen sich aus einer der Beziehung (28) analogen
Gleichung:

$$n_b + \Delta n = n_i \exp(u_{bn}) \quad (32a)$$

$$p_b + \Delta p = n_i \exp(-u_{bp}) \quad (32b)$$

Für die $n=2$ Ohm cm dotierte Ge-Elektrode ergeben sich mit den gemessenen Reaktionsstromdichten $j_{gr}(0) = 0.2 \text{ mA/cm}^2$ und $j_{gr}(L) = 2.5 \text{ mA/cm}^2$ die folgenden Werte:

Elektronenkonzentration	$n_b = 8.3 \cdot 10^{14} \text{ cm}^{-3}$
Löcherkonzentration	$p_b = 7.5 \cdot 10^{11} \text{ cm}^{-3}$
Zusatzkonzentration	$\Delta p = 1.1 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-3}$
FERMI-Niveau	$u_b(0) = 3.5$
Quasi-FERMI-Niveau	$u_{bn}(L) = 3.51$
" " "	$u_{bp}(L) = 0.8$

Durch die relativ hohe Zusatzkonzentration $\Delta p \approx 14 \cdot p_b$ weicht das Quasi-FERMI-Niveau $F_p = u_{bp} \cdot kT - E_i$ erheblich vom Gleichgewichtswert $F = u_b \cdot kT - E_i$ ab, während das Elektronen-Niveau F_n aufgrund der bereits hohen n_b -Konzentration kaum beeinflusst wird. Zur Berechnung der Feldstärke wird für positive Bandverbiegungen, bei denen hier ausschließlich die Veränderungen auftreten, die Größe u_b in Gleichung (9) durch den neu bestimmten Wert u_{bp} ersetzt. Einen qualitativen Überblick liefert die aus Gleichung (9) abgeleitete, vereinfachte Form:

$$F_s = k \left\{ \exp\left(\frac{e \phi_s}{kT} - u_{bp}\right) \right\}^{1/2} \quad (33)$$

Die Erniedrigung der Größe $u_b = 3.5$ auf $u_{bp} = 0.8$ führt zu einer Vergrößerung des Arguments in Gl. (32) und somit zu einer Erhöhung der Feldstärke.

Im unteren Teil der Abb. 27 ist das Ergebnis der Auswertung für den Feldstärkeverlauf ohne und mit Beleuchtung angegeben. Im Fall der unbeleuchteten Elektrode ist die Verringerung des Feldstärkeanstiegs im Sperrbereich aufgrund der nur geringen $\phi^{1/2}$ -Abhängigkeit von der Bandverbiegung zu erkennen (Gl. (30)). Die auftretende Feldstärkevergrößerung im Bereich positiver Bandverbiegungen resultiert ausschließlich aus der durch die

Lichteinstrahlung gestiegenen Löcherkonzentration Δp .

Im Bereich negativer Bandverbiegungen ändert sich der berechnete Feldverlauf aufgrund der Übereinstimmung $u_{bn} \sim u_b$ nicht, so daß die auftretende Potentialdifferenz $\varphi_s(0) - \varphi_s(L)$ im Elektroreflexionssignal einer Verschiebung des Flachbandpotentials φ_{s0} mit dem Wert $\varphi_s = +30$ mV entspricht.

Die Auswertung zeigt, daß sich die Bandverbiegung und dementsprechend das HELMHOLTZ-Potential $V_H = V_E - \varphi_s$ nur wenig verändern. Außer einer geringfügigen Verschiebung des Flachbandpotentials tritt keine Änderung in der Potentialverteilung an der Phasengrenze auf. Dies bedeutet, daß die sich im Bereich $V_E > 0$ mV mehr als verfünffachten Feldstärkewerte $F_s(L)$ als Ursache für die Erhöhung der Fibrinbildungsrate anzusehen sind. Der Vergleich mit dem Feldverlauf einer n-42 Ohm cm dotierten Ge-Elektrode (— · —), der von allen n-Dotierungen ohne Beleuchtung zu maximalen Werten im Bereich $\varphi_s > 0$ führt (29), zeigt, daß die Generation von Ladungsträgern an der n-2 Ohm cm Probe zu wesentlich höheren Feldstärkewerten führt. Dies erklärt, warum z. B. bei der n-30 Ohm cm Probe ohne Beleuchtung keine derartigen hohen Fibrinbildungsraten, wie sie Abb. 26 zeigt, beobachtet wurden.

Die Tatsache, daß die ebenfalls stark erhöhte Löcherkonzentration nicht direkt die Aktivitätssteigerung bewirkt, geht im wesentlichen aus den bereits in Abb. 23 dargestellten Zusammenhänge hervor, die eine von der Löcherkonzentration unabhängige Fibrinbildung aufzeigen.

Die Korrelation der erhöhten Bildungsrate mit der Oberflächenfeldstärke für Werte $F_s > +10$ kV/cm, bedeutet demnach, daß der Aktivierungsvorgang zwar grundsätzlich von der Verfügbarkeit der Löcher in der Elektrode abhängt, die Bildungsrate, d. h. die Größe des Austauschstroms, jedoch durch die elektronische Struktur der Phasengrenze, vorgegeben wird, die durch die Feldstärke an der Oberfläche charakterisiert ist.

Im folgenden Abschnitt werden diese Zusammenhänge noch deutlicher, da neben der Aktivierung bzw. Initialphase der Polymerbildung der weitere Verlauf der Polymerisation, d. h. die Kinetik der Aggregation der Fibrinmonomere gleichermaßen von beiden Parametern - der Löcherkonzentration und der Oberflächenfeldstärke - abhängen.

3. Die Potentialabhängigkeit der Kinetik der Fibrinpolymerisation

Die Bestimmung der Fibrinbildungsgeschwindigkeit und deren Einfluß auf den weiteren Polymerisationsvorgang erfolgt mit Hilfe von zyklischen Absorptions-Spannungskennlinien. Um eine höhere optische Auflösung von Strukturänderungen zu erreichen, wurde abweichend von der in Abb. 20 dargestellten Messung die Polarisationsgeschwindigkeit um den Faktor 5 erniedrigt und die Wellenlänge des Lichts auf $\lambda = 280 \text{ nm}$ reduziert (vgl. Abb. 12).

In Abb. 25 ist die Absorptionsänderung in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential für eine n-30 Ohm cm Ge-Elektrode für die ersten vier Polarisationszyklen dargestellt. Neben der Potentialskala ist die aus dem Elektroreflexionssignal ausgewertete Bandverbiegungsskala φ_s eingetragen.

Es zeigen sich die von Abb. 20 und 26 bekannten charakteristischen Merkmale der stufenweisen, irreversiblen Fibrinabsorption, die eine Bildung von Fibrin nur im Bereich positiver Bandverbiegungen anzeigt, während für $\varphi_s < 0$ der momentane Polymerisationszustand "eingefroren" wird. Mit zunehmender Anzahl von Polarisationszyklen treten im Absorptionsverlauf im Bereich $\varphi_s > 0$ Minima und Maxima auf, die zu einer Verringerung der Absorptionszunahmen $\Delta A(z)$ sowie einer Begrenzung der Gesamtaborption im kathodischen Polarisationsbereich führen.

Aus einem Vergleich der Absorptionsverläufe, wie sie in Abb. 20, 26 und 28 dargestellt sind, folgt, daß sich zusätzlich zur Potentialabhängigkeit der Fibrinbildung noch eine Konzentrations- und Zeitabhängigkeit überlagert.

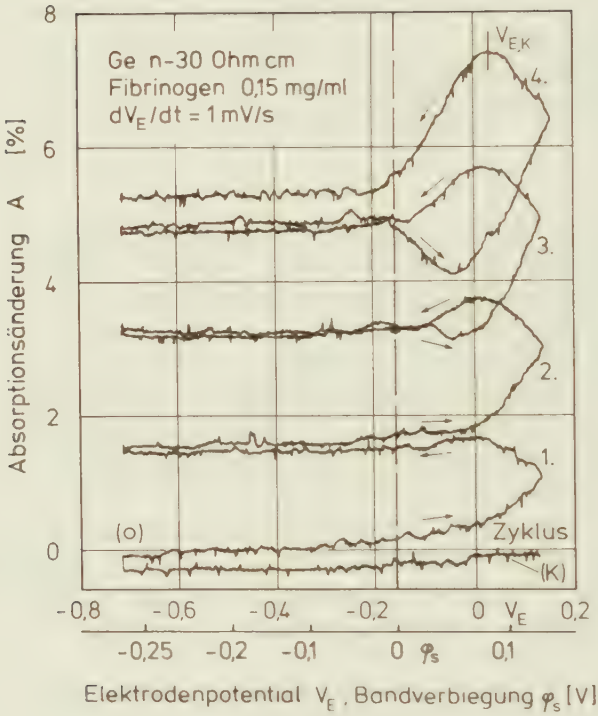


Abb. 28 Zyklische Absorptionskurven zur Darstellung des potentialabhängigen Strukturumbaus während der Polymerisation der Fibrinmonomere
Polarisationsgeschwindigkeit 1 mV/s

Für die weiteren Untersuchungen werden die einzelnen Teilbereiche zur Verdeutlichung gemäß Abb. 29 festgelegt:

Bereich I : geringe Absorptionszunahme für $V_E > V_{E,F}$, die im Bereich $V_{E,F} < V_E < V_{E,II}$ nur wenig durch die Beleuchtung beeinflusst wird. Bildung von Polymer (I)

Bereich II : stark von der Beleuchtung abhängige Absorptionsänderungen für $V_E > V_{E,II}$. Bildung von Polymer (II).

Die hier eingeführten Bezeichnungen dienen lediglich zur Vereinfachung der Beschreibung der Absorptionskurven und sind nicht Ausdruck einer physikalischen Interpretation im Sinne eines unterschiedlichen Aktivierungsvorgangs.

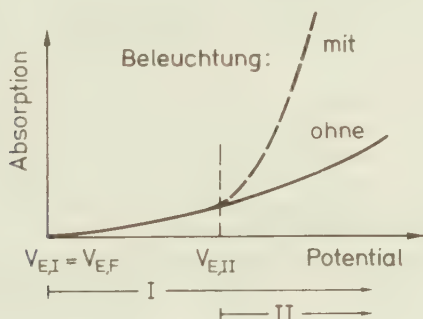


Abb. 29 Definition der charakteristischen Absorptionsbereiche und ihre Zuordnung
 — Bildung des Zwischenpolymer (I)
 ---- Bildung des Zwischenpolymer (II)

Informationen über die Abhängigkeit des Polymerisationsvorgangs von den verschiedenen Polarisationsbereichen lassen sich aus einem Vergleich des Absorptionssignals bei fortgesetzter sowie unterbrochener Generation von Ladungsträgern durch die Beleuchtung der Elektrode gewinnen, da sowohl die Bildungsrate als auch die Konzentration der Zwischenpolymere von der Wahl der Lichtintensität abhängt.

Abb. 30a und 30b zeigen die Absorptionsänderungen nach der Hinzugabe von Fibrinogen an einer n-30 Ohm cm Ge-Elektrode bei geringer Polarisationsgeschwindigkeit (1 mV/s) für den ersten und zweiten Zyklus, von denen der erste in beiden Messungen und der zweite nur im Fall der Abb. 30a mit Beleuchtung durchgeführt wurden. Bei beiden Messungen entsprach die Zusatz-

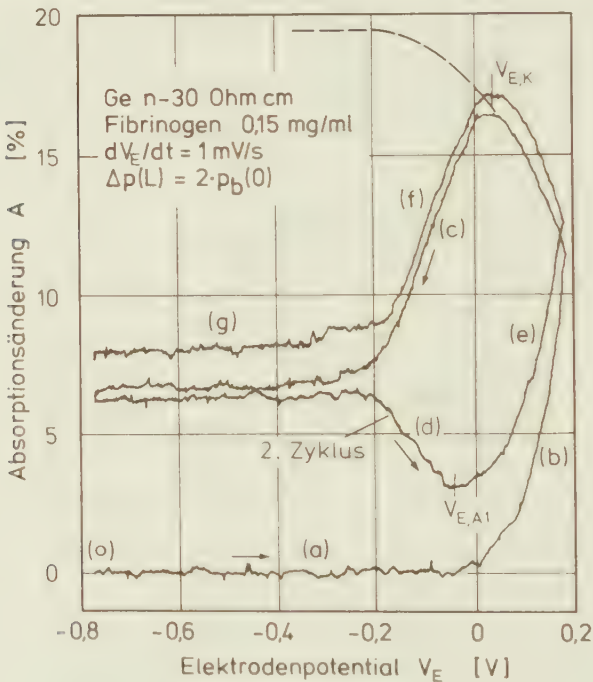


Abb. 30a Abhängigkeit des Absorptionsvermögens vom potentialbeeinflussten Polymerisationsgrad der Monomere bei langsamer Polarisation
Beide Zyklen mit Beleuchtung

konzentration der Löcher $\Delta p(L)$ dem Doppelten der Gleichgewichtskonzentration p_b mit einem Wert von $\Delta p(L) \approx 2 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-3}$. Nach der Hinzugabe von Fibrinogen (o) zeigen beide Kurven das gleiche Verhalten, das in den Bereichen (a) und (b) mit dem Verlauf des 2. Zyklus in Abb. 26 qualitativ übereinstimmt. Zum besseren Vergleich ist in Abb. 30a der typische Verlauf der Absorption für die höhere Polarisationsgeschwindigkeit von 5 mV/s (Abb. 26) eingetragen (gestrichelte Kurve).

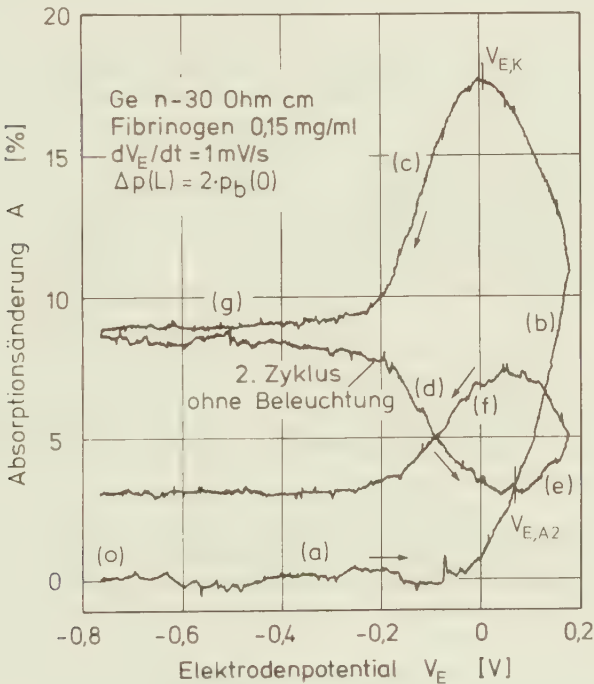


Abb. 30b Abhängigkeit des Absorptionsvermögens vom potentialbeeinflussten Polymerisationsgrad der Monomere bei langsamer Polarisation
Nur der erste Zyklus mit Beleuchtung

Nach einer für beide Messungen übereinstimmenden Absorptionsabnahme im Bereich (c) und (d), die unabhängig von der Beleuchtung erfolgt, tritt im 2. Durchlauf in Abb. 30b bei fehlender Generationsrate im Bereich (e) nur noch eine geringe Absorptionszunahme auf. Die Absorptionsänderung dA/dV_E im Bereich (d) ist für beide Messungen identisch. Der Polarisationsbereich (d) vergrößert sich jedoch im Fall der Abb. 30b ($V_{E,A2} > V_{E,A1}$), da die Überlagerung durch die geringe Absorptionszunahme (e) zu einer anodischen Verschiebung des Absorptionsminimums $V_{E,A2}$ führt. Der Absorptionsabfall im

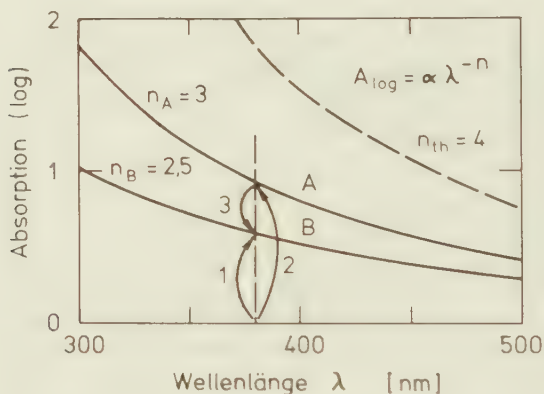


Abb. 31 Schematische Darstellung des spektralen Absorptionsverlaufs für eine nieder (A)- und eine hoch (B)-polymere Fibrinstruktur
(----) theoretischer Streulichtverlauf

Teilstück (f) weist einen dem Bereich (d) vergleichbaren Wert auf. Unabhängig von der Beleuchtung stellt sich in dem Bereich (g) die Stabilisierung des Polymerisationsvorgangs ein.

Als Ursache der potentialabhängigen Zu- und Abnahmen im Absorptionssignal werden Änderungen in der Polymerstruktur angesehen, wie sie bereits im

Rahmen der Abb. 22 diskutiert wurden. Die Ergebnisse zeigen, daß die Ausbildung der sogenannten Fein- oder Grobstruktur des Fibrinpolymers nicht nur von der Fibrin-Gesamtkonzentration, sondern darüber hinaus auch von der Umsetzungsrate abhängt, die z. B. durch die Gerinnungszeit charakterisierbar ist (vgl. Abb. 19 und 22). Eine hohe Monomerbildungsrate führt zur Feinstruktur mit einer relativ hohen Absorption, während umgekehrt eine langsame Polymerisation bei gleichen Ausgangskonzentrationen des Fibrinogens die Ausbildung einer groben und weniger stark absorbierenden Struktur bewirkt (43).

Abb. 31 veranschaulicht die durch das unterschiedliche Polymerisationsverhalten hervorgerufenen Absorptionsänderungen für eine "feine" (Kurve A) und eine "grobe" (Kurve B) Polymerstruktur in Abhängigkeit von der Wellenlänge (vgl. Abb. 12). Die eingetragenen Kurven folgen der Beziehung $A \propto \lambda^{-n}$, mit $n = 4$ für den theoretisch idealen Fall sehr kleiner Partikel sowie mit $n_A = 3$ und $n_B = 2.5$ als mittlere Werte für eine "feine" und "grobe" Struktur. Mit zunehmender Gerinnungszeit erniedrigt sich der Wert n_B infolge des wachsenden Vernetzungsgrads der Polymerstruktur nur noch weiter und kann bis auf $n_B \sim 1$ absinken.

Die Polymerisation der einzelnen Fibrinmonomere erfolgt, wie neuere elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen (17), durch laterale Aggregation mit gegenseitiger Überlappung um die Hälfte einer Monomerlänge. Abb. 32 zeigt schematisch die Anordnung der einzelnen Monomere für unterschiedliche Polymerisationsgrade. Die Zwischenpolymere (a) und (b), die in der Initialphase der Polymerisation des Fibrinogens entstehen, sind charakteristisch für die Feinstruktur, während das Polymer (c) den Übergang zur Bildung der optisch inhomogenen Grobstruktur darstellt.

Infolge der Größe der einzelnen Fibrinmonomere, die ca. $1/10$ der Wellenlänge des Streulichts beträgt und damit im Grenzbereich der Bedingung 1 des λ^{-4} -Streuverhaltens liegt (siehe S. 33), treten bereits bei sehr niedrigen Polymerisationsgraden Abweichungen vom theoretischen Absorptionsverlauf auf. Darüber hinaus zeigt sich, daß aufgrund des kettenförmig-

gen Aufbaus der Polymere die Absorption weitaus empfindlicher auf Änderungen des Polymerisationsgrads während der Anfangsphase als während der sich anschließenden Wachstums- und Vernetzungsphase der Zwischenpolymere anspricht. Das Absorptionsvermögen ändert sich bei der Bildung von überwiegend kurzen Polymeren gemäß der in Abb. 31 dargestellten Kurve (2). Im

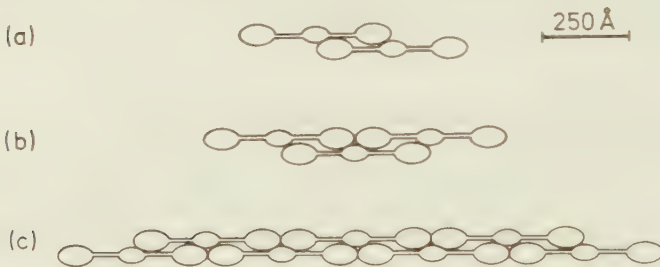


Abb. 32 Schematische Darstellung von Fibrin-Zwischenpolymeren, ausgewertet nach elektronenmikroskopischen Aufnahmen (nach KRAKOW (17))

Fall einer niedrigen Polymerbildungsrate, die zur Ausbildung einer Grobstruktur führt, verläuft die Absorptionsänderung gemäß Kurve (1). Tritt ein Überhang von kurzkettingen Polymeren infolge besonderer Bildungsbedingungen auf, wie sie z. B. im anodischen Potentialbereich bei Beleuchtung gegeben sind, so bewirkt eine anschließende Polymerisation ("Wachstumsphase") eine Verminderung der Absorption (Kurve (3)).

Die hohe Empfindlichkeit der Absorption gegenüber Änderungen der Konzentration von Polymeren mit geringem Polymerisationsgrad (z. B. Typ (b) in Abb. 32) erlaubt, den auftretenden Absorptionsänderungen selektiv eine Ab- oder Zunahme der primären Zwischenpolymere zuzuordnen.

Das Auftreten von Absorptionsminima und -maxima in Abb. 28 und 30 a/b bedeutet, daß ein Wechsel im Aktivierungs- und Polymerisationsmechanismus der Fibrinmonomere im Potentialbereich $V_E = 0$ mV stattfindet. Die Absorptionen im Bereich $V_E > 0$ mV sind auf die Bildung vorwiegend kurzer Zwischenpolymere zurückzuführen. Im Potentialbereich -200 mV ($\equiv V_{E,F}$) $\leq V_E \leq 0$ mV überwiegt dagegen die durch fortschreitende Polymerisation der Zwischenpolymere hervorgerufene Bildung von größeren Polymereinheiten, die eine Verminderung der Streulichtabsorption bewirken.

Die Ausbildung der "feinen" Polymerstruktur durch kurzkettige Zwischenpolymere im Bereich II (vgl. Abb. 29) resultiert aus einer erhöhten Monomerbildungsrate, deren Ursache in der Vergrößerung der Oberflächenfeldstärke liegt. Für die Zunahme der Monomerbildung in Abhängigkeit von der Feldstärke wird ein Orientierungseffekt angenommen, der bei wachsender positiver Feldstärke zu einer für den Ladungsträgeraustausch optimalen Ausrichtung der Fibrinogenmoleküle an der Phasengrenzfläche und damit zu einer Verkürzung der Aktivierungszeit führt. Auf diesen Orientierungseinfluß wird im folgenden Abschnitt E näher eingegangen.

Zusätzlich zur Charakterisierung der primären Fibrinbildungsphase ist es für eine Beurteilung der Potentialabhängigkeit der Fibrinogen/Fibrin Umsetzungsreaktion wichtig, das Verhalten der Polymerisation der Zwischenpolymere zu untersuchen.

Die in Abb. 26, 28 und 30 a/b dargestellten Ergebnisse zeigen, daß sich die Polymerisation der Zwischenpolymere durch folgende Merkmale kennzeichnen läßt:

Konzentrationsabhängigkeit

Die Bildung größerer Polymereinheiten setzt eine Mindestkonzentration der im Bereich II erzeugten Polymere voraus, die in Abb. 28 erst nach dem 3. Polarisationszyklus, jedoch in Abb. 30 a/b infolge der Beleuchtung bereits nach dem 1. Durchlauf erreicht ist.

Zeitabhängigkeit

Die Bildung erfolgt relativ langsam, wie ein Vergleich der bei unterschiedlichen Polarisationsgeschwindigkeiten aufgenommenen Absorptionskurven zeigt (Abb. 26 und 30 a/b).

Potentialabhängigkeit

Die Polymerisation erfolgt bei positiven Bandverbiegungen $\varphi_s > 0$ mV. Der momentane Polymerisationszustand wird im Bereich $\varphi_s < 0$ mV "eingefroren". Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit demjenigen, das für die primäre Bildungsphase gefunden wurde: sowohl die Monomere als auch die Zwischenpolymere erfordern als notwendige Voraussetzung für die Polymerisation die Bedingung $V_E > \varphi_{s0}$.

Die Abhängigkeit der Fibrinogenpolymerisation vom Elektrodenpotential bleibt während der Gesamtdauer der Messung konstant und unabhängig von der Anzahl der Polarisationszyklen. Dies bedeutet, daß nicht nur die Aktivierung des Fibrinogens von der Potentialverteilung bzw. der Bandverbiegung in der Phasengrenze abhängt, sondern auch der Polymerisationsmechanismus, der zu einer Verknüpfung der primären Zwischenpolymere zu einzelnen Fibrinfäden und anschließend zu einem 3-dimensional vernetzten Fibringerüst führt. Dieses Verhalten zeigt, daß sowohl die Aktivierung und Monomerbildung als auch die Polymerisation gleichermaßen einem elektronischen Wechselwirkungsmechanismus mit der Elektrodenoberfläche unterliegen, der von der Bandverbiegung bzw. der Energietermverteilung bestimmt wird. Ein solcher Mechanismus läßt sich durch die Annahme einer Protein- bzw. Polymerleitfähigkeit verstehen, die, über den Bereich der einzelnen Monomere hinausgehend, die gesamte, periodisch aufgebaute Polymerkette erfaßt. Auf die Bedeutung sowohl des Leitfähigkeitsmechanismus als auch der Oberflächenfeldstärke, die für Werte $F_s < 50$ kV/cm zu einer sprunghaften Erhöhung der Monomerbildungsrate führt, wird im folgenden Abschnitt E eingegangen.

Zur Klärung der Potential- und Zeitabhängigkeit der Polymerisation der

Zwischenpolymere wurde der Strukturumbau zum einen nach einem Überangebot von Polymer (II) und zum anderen bei unterschiedlichen Bildungsraten der Zwischenpolymere mit Hilfe der Absorptionsänderungen untersucht.

Die Potentialabhängigkeit des Strukturumbaus, der, wie Abb. 30 a/b zeigt, im Potentialbereich $V_{E,F} < V_E < V_{E,K}$ erfolgt, läßt sich aus dem Abklingverhalten der Absorption nach einem Überhang von Polymer (II) ermitteln. Ein Überhang entsteht durch eine mehrmalige, zyklische und schnelle Polarisation der Elektrode mit Beleuchtung (vgl. Abb. 26). Nach Ausschalten der Beleuchtung sinkt der Zuwachs der Polymer (II) Konzentration auf Null, so daß sich in den folgenden Polarisationszyklen ausschließlich der Einfluß des Strukturumbaus zeigt.

Abb. 33 stellt das Absorptionsverhalten als Funktion der Anzahl der Polarisationszyklen dar, nachdem in den ersten drei Durchläufen infolge der Beleuchtung ein Polymer (II) Überhang erzeugt wurde. Mit dem vierten Zyklus beginnend, verringert sich die Absorption stufenweise bis auf einen Minimalwert, der einem maximalen Polymerisationsgrad zuzuordnen ist.

Der Absorptionsverlauf in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential $A = f(V_E)$ zeigt für jeden Zyklus ($z > 3$) eine lineare Abnahme zwischen dem Abscheidepotential $V_{E,F}$ und dem maximalen anodischen Potential $V_{E,A}$. Dies bedeutet, daß der Strukturumbau im gesamten Potentialbereich $\varphi_s > 0$ abläuft und nicht nur auf den Bereich $V_{E,K} - \varphi_{so}$ beschränkt ist (vgl. Abb. 30 a/b). Die Ausbildung des Absorptionsmaximums in Abb. 30 a/b bei ca. $V_{E,K} = 0$ mV hängt somit nicht primär vom Elektrodenpotential ab, sondern vielmehr vom Verhältnis der Bildungsraten der Zwischenpolymere und der Polymerisation zu größeren Einheiten und von der Polarisationsgeschwindigkeit.

Der Umbau der Polymerstruktur ist demzufolge eine zeitabhängige Funktion der Polymer (II)-Konzentration im Bereich $\varphi_s > 0$. Eine anschauliche Darstellung dieses Verhaltens gibt Abb. 34, in der die relative Absorptions-

änderung $\Delta A/A$ in Abhängigkeit von der Zeit mit Hilfe des Potential-Sprung-Verfahrens gezeigt ist. Dazu wird, vom kathodischen Bezugswert $V_E = -1$ V und $\Delta A = 0$ % ausgehend, ein Potential-Sprung zum Zeitpunkt $t = 0$ s in den Aktivbereich der Polymer (II)-Bildung bei unterschiedlichen Beleuch-

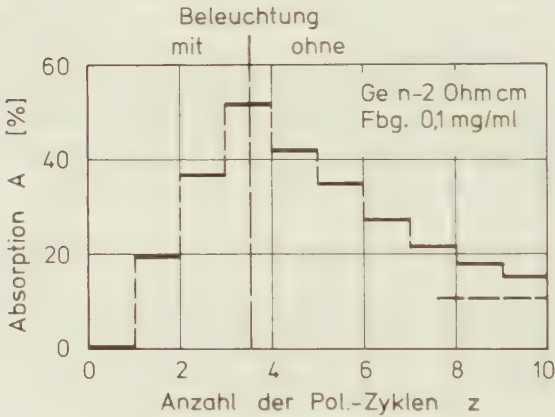


Abb. 33 Relaxationseffekt der Strukturumbildung von Zwischenpolymeren nach einem Überhang kurzketziger Fibrinpolymere
Zyklus 1 - 3 : mit Beleuchtung
Zyklus 4 - 10: ohne Beleuchtung
Polarisationsgeschwindigkeit 5 mV/s

tungsstärken durchgeführt. Den drei Meßkurven ging eine Überschußbildung von Polymer (II) voraus (vgl. Abb. 33). Um den Einfluß der Konzentrationsänderungen auf die hintereinander aufgenommenen Kurven zu vermeiden, wurde zum Zeitpunkt t_R ($\Delta A/A \approx +3$ %) ein Rücksprung in den kathodischen Bereich ($V_E = -1$ V) durchgeführt.

Als Folge der hohen Beleuchtungsstärke ($J = J_0$) stellt sich eine hohe Polymer (II) Bildungsrate ein, die eine weitere Zunahme der Absorption bewirkt (Kurve A), während im Fall B ($J = 0.1 J_0$) die zusätzliche Polymer

(II) Konzentration nach ca. 100 s durch die parallel, aber relativ langsam ablaufende Polymerisation zu größeren Einheiten vermindert wird. Kurve C zeigt den nur wenig verzögert einsetzenden Strukturumbau ohne Beleuchtung ($J = 0$).

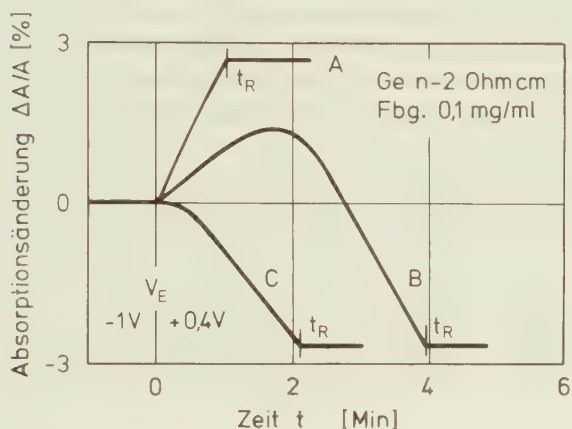


Abb. 34 Zeitabhängige Änderung der Polymer (II)-Konzentration, gemessen nach dem Potential-Sprung-Verfahren
 Kurve A: mit Beleuchtung, 100 % J_0
 Kurve B: mit Beleuchtung, 10 % J_0
 Kurve C: ohne Beleuchtung

Der Absorptionsverlauf der Kurve B entspricht qualitativ den Verläufen in Abb. 28 und 30 a/b mit den jeweiligen Absorptionsmaxima in anodisch-kathodischer Polarisationsrichtung und der anschließenden Stabilisierung im Bereich negativer Bandverbiegungen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß nicht nur die Aktivierung des Fibrinogens zum Fibrinmonomer, sondern auch das Polymerisationsverhalten von der Bandverbiegung und damit von der Energietermverteilung bestimmt

werden. Für das Auftreten und den Verlauf der Polymerisation ist neben der elektronischen Wechselwirkung mit der Oberfläche eines Implantats, ein intermolekularer Leitfähigkeitsmechanismus entscheidend, der einheitlich im gesamten Polymer vorliegt. Dies bedeutet, daß der Polymerisationsvorgang nicht auf den nahen Oberflächenbereich begrenzt ist und erklärt die Bildung dichter Fibrinschichten in der Umgebung eines im kardiovaskulären System eingesetzten Implantats. Darüber hinaus zeigt sich eine Abhängigkeit der Rate der Monomerbildung von der im Phasengrenzbereich auftretenden Feldstärken, die insbesondere oberhalb eines kritischen Werts von 50 kV/cm zu einer starken Zunahme führt. Die experimentellen Möglichkeiten zur Beeinflussung des Polymerisationsvorgangs und die Tatsache, daß sich jeder durch das Elektrodenpotential vorgegebener Polymerisationszustand im kathodischen Bereich "einfrieren" läßt, können als Grundlage für weitere über die hier behandelten Probleme hinausgehende Untersuchungen mit Hilfe einer Halbleiter/Elektrolyt-Anordnung angesehen werden, die zur Klärung sowohl der elektrochemisch induzierten Polymerisation als auch des materialspezifischen Einflusses auf diesen Vorgang beitragen.

E. DISKUSSION DER MESSERGEBNISSE UND MODELLVORSTELLUNGEN

Die Abhängigkeit der Monomer- und Polymerbildung von den elektronischen Eigenschaften der Elektrode zeigt, daß sich die Fibrinogen/Fibrin-Umsetzungsreaktion durch Parameter beschreiben läßt, die im Rahmen des Redoxmodells diskutiert wurden. Zur Charakterisierung der Wechselwirkung mit der Oberfläche wird insbesondere die Auswertung des Austauschstroms als Funktion der Bandverbiegung an unterschiedlich dotierten Germaniumelektroden ohne und mit Beleuchtung herangezogen. Darüber hinaus ergeben sich aus der Berücksichtigung eines Leitfähigkeitsmechanismus im Protein zusätzliche Informationen über den elektronischen Zustand der Zwischenpolymere. Die Vorstellung eines Leitfähigkeitsmechanismus in organischen Makromolekülen bzw. den periodisch aufgebauten Polymeren führt in Verbindung mit der Annahme einer Bandstruktur, die mit der eines Halbleiters vergleichbar ist, zu einer Erweiterung des Redoxmodells. Diese Modellvorstellung, die bisher nicht berücksichtigt wurde, bildet die Grundlage für die Aufstellung von Kriterien im Rahmen der Entwicklung von blutverträglichen Werkstoffen.

Dazu wird im Anschluß an die Bestimmung des Bandabstandes des Fibrinogens der Einfluß der Oberflächenfeldstärke diskutiert. Am Beispiel eines Halbleiters mit großem Bandabstand (SnO_2) läßt sich die Frage klären, in welchem Maße der Austauschstrom von der Löcherkonzentration bzw. der Feldstärke abhängt.

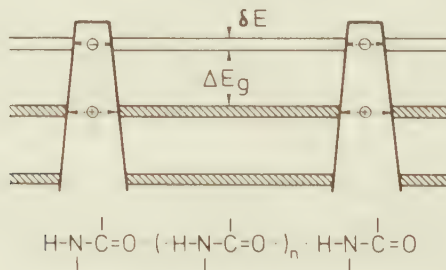
Die Ermittlung der erforderlichen Werkstoffeigenschaften antithrombogener Oberflächen erfolgt unter Einbeziehung zusätzlicher Ergebnisse, die aus Untersuchungen der Fibrinogen/Fibrin-Reaktion vorgelagerten Gerinnungsstufe Prothrombin/Thrombin hervorgehen.

1. Mechanismus der Fibrinpolymerisation an einer Festkörperoberfläche

Zur Beschreibung der Wechselwirkungen von Makromolekülen, wie z. B. dem Protein Fibrinogen, mit einer Halbleiterelektrode ist aufgrund der besonderen energetischen Termverteilung der Ladungsträger, die den Charakter einer Bandstruktur hat, eine Ergänzung des Redoxmodells erforderlich. Dies betrifft insbesondere die Verteilungsfunktionen D_{red} und D_{ox} der Redoxionen im Elektrolyten.

Die Vorstellungen über einen Leitfähigkeitsmechanismus in Proteinen gehen auf die Ergebnisse von SZENT-GYÖRGY (46) aus dem Jahr 1941 zurück, in denen eine Delokalisation von Molekülorbitalen aufgrund des periodischen Proteinaufbaus angenommen wurde. In der Folgezeit wurden Leitfähigkeitsmessungen an nicht-hydratisierten Proteinen durchgeführt, deren Interpretation die Existenz einer intramolekularen Bandstruktur nahelegte (46-49).

Wie Abb. 35 verdeutlicht, ergab die Auswertung, daß drei schmale Energiebänder mit einer Breite von ca. 0,2 eV und einem Abstand für das unbesetzte



$$\Delta E_g \sim 2,4 - 3 \text{ eV}, \quad \delta E \sim 0,2 \text{ eV}$$

Abb. 35 Schematische Bandstruktur der Proteine Fibrinogen, Prothrombin usw. mit zwei Potentialschwellen, wie sie beim Übergang zum benachbarten CO HN - System auftreten
(nach ELEY (48))

Leitungsband von dem darunterliegenden besetzten Valenzband von ca. 3 eV auftreten. Für Fibrinogen, Thrombin und Albumin wurden Werte von 2.7 eV, 2.6 eV bzw. 2.8 eV gefunden. Das in Abb. 35 dargestellte Bandmodell berücksichtigt darüber hinaus Potentialschwellen, die im Bereich der Wasserstoffbrückenbindungen (CO...HN) entstehen und den Ladungsträgertransport von Elektronen und Löchern innerhalb des Moleküls bestimmen. Der Übergang der Ladungsträger erfolgt durch einen Tunneleffekt oder nach einem Hoppingmechanismus (48).

a. Die Energietermverteilung im Fibrinogen und im Fibrinmonomer

Anhand der aus den Meßergebnissen hervorgehenden Potentialabhängigkeiten des Valenzbandstroms j_F^+ , der Streulichtabsorption für die primäre Fibrinbildungsphase und die anschließende Polymerisation sowie der aus dem Elektreflexionssignal ermittelten Bandverbiegung läßt sich eine Bestimmung der energetischen Lage der besetzten und unbesetzten Terme im Fibrinogen durchführen.

Zur Veranschaulichung ist in Abb. 36 die Abhängigkeit der Termverteilung für die Fälle der Bandauf- und Bandabbiegung angegeben, wie sie in Abb. 26 bei anodischer und kathodischer Polarisierung auftreten.

Ausgewertet wurde dazu die Potentialverteilung an der n-2 Ohm cm dotierten Germaniumelektrode beim Gleichgewichtspotential $V_{E,R} = -550$ mV ($\phi_S = +100$ mV, $V_H = +450$ mV) und für das Potential $V_E = 0$ mV ($\phi_S = -100$ mV, $V_H = +100$ mV).

Der obere Teil der Abbildung zeigt den Fall der Bandaufbiegung, die sich durch die Absenkung des FERMI-Niveaus $E_{F,H1}$ um den Betrag $-eV_{E,R}$ gegenüber dem Elektrolyten bzw. dem FERMI-Niveau $E_{F,p}$ des Fibrinogens einstellt. Im unteren Teil ist der Zustand des thermischen Gleichgewichts $E_{F,H1} = E_{F,p}$ dargestellt, der zu einer Bandabbiegung führt. In der Halbleiterelektrode sind neben der Bandverbiegung die mit Elektronen besetzten $n(E)$ und unbesetzten Terme $p(E)$ eingetragen.

Die Potentialschwelle zwischen der Elektrode und dem Termsystem des Fibrinogens ist in der Abbildung durch eine Trennung beider Systeme schematisch angedeutet. Diese Schwelle kann von den Elektronen durchtunnelt werden, da ihre Ausdehnung nur wenige Å beträgt. Im elektrolytseitigen Bereich der Phasengrenze sind das mit Elektronen besetzte Valenzband $E_{V,F}$ des Fibrinogens sowie das leere Leitungsband $E_{L,F}$ mit jeweils einer Bandbreite von ca. 0.2 eV angegeben.

Aufgrund der maximalen Monomerbildungsrate im Bereich positiver Bandverbiegungen bei $V_E = 0$ mV (ohne Beleuchtung), die auf einer maximalen Überlappung der Terme beider Seiten der Phasengrenze beruht, ergibt sich die im oberen Teil der Abb. eingetragene Lage des Fibrinogen-Valenzbandes $E_{V,F}$. Damit folgt unter Berücksichtigung der dotierungsabhängigen Lage des FERMI-Niveaus $E_{F,Hl}$ und der Polarisierung von 550 mV für den Abstand des Valenzbandes $E_{V,F}$ vom FERMI-Niveau $E_{F,P}$ der Wert -900 meV. Ausgehend von einem Eigenleitungsmechanismus im Fibrinogen berechnet sich ein Bandabstand $E_{g,F} = 1.8$ eV. Dieser Wert bestätigt den bereits an anderen Proteinen gefundenen Zusammenhang zwischen der Zunahme der Hydratisierung und der Reduzierung des Bandabstands (49).

Im Fall der Bandabbiegung liegt das Valenzband $E_{V,F}$ wesentlich unterhalb der Valenzbandkante $E_{V,Hl}$ im Halbleiter. Die Konzentration der besetzbaren Terme $p(E)$ auf dem energetischen Niveau $E_{V,F}$ verringert sich dabei um den Faktor 10^7 , so daß kein weiterer Ladungsträgeraustausch stattfinden kann. Die Monomerbildungsrate sowie der Zuwachs an Zwischenpolymeren geht auf Null zurück, d. h. der momentane Polymerisationszustand wird "eingefroren". Ein Ladungsträgeraustausch im Energiebereich der Leitungsbander tritt unabhängig von der Polarisierung der Elektrode nicht auf, da infolge des großen Bandabstands $\Delta E_{g,F}$ keine Möglichkeit einer Termüberlappung besteht.

Die durch die Beleuchtung der Elektrode vergrößerte Löcherkonzentration (gestrichelte Kurve im oberen Teil der Abb. 36) bewirkt nicht unmittelbar die für Potentiale $V_E > 0$ mV auftretende, fast exponentielle Zunahme der Zwischenpolymerbildung, da der Aktivierungsvorgang nicht von der tat-

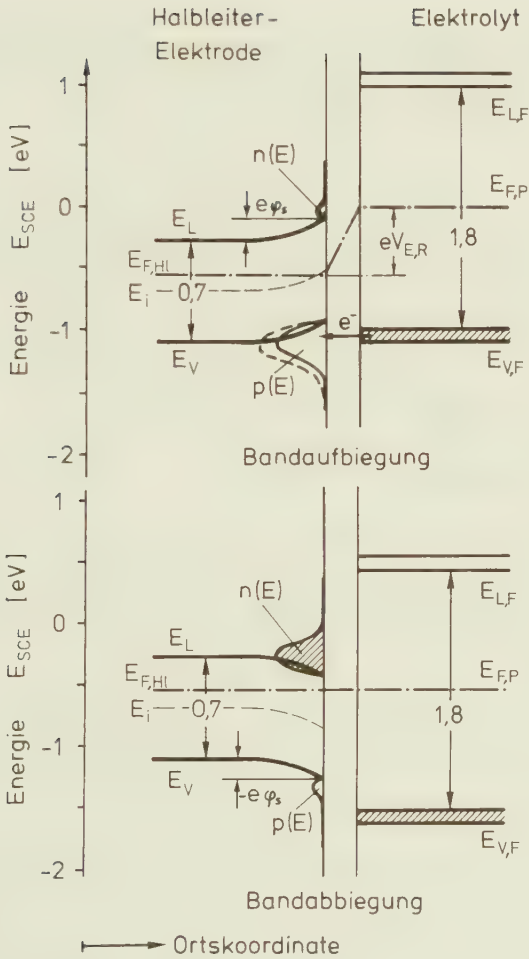


Abb. 36 Schematische Energietermverteilung des Systems Halbleiter/Fibrinogen für eine negative und positive Bandverbiegung an einer n-2 Ohm cm dotierten Germaniumelektrode

sächlichen Löcherkonzentration abhängt (vgl. Abb. 23), sondern nur eine Mindestkonzentration $p(E)$ erfordert. Wie anhand von Abb. 27 erläutert, ist die Zunahme der Bildungsrate auf die im Potentialbereich $V_E > 0$ mV starke Erhöhung der Oberflächenfeldstärke zurückzuführen.

Aus der Übereinstimmung der Potentialabhängigkeit der primären Fibrinbildungsphase und der anschließenden Polymerisation geht hervor, daß die Bandstruktur der Zwischenpolymere nicht vom Polymerisationsgrad abhängt und mit der des Fibrinogens vergleichbar ist. Dieses Ergebnis wird dadurch bestärkt, daß die Aktivierung des Fibrinogens zum Monomer nur mit einer geringfügigen Änderung der Morphologie infolge der Peptidabspaltung verbunden ist.

b. Die Oberflächenfeldstärke

Der Zusammenhang zwischen der Aktivierung und der Feldstärke deutet auf einen Polarisierungsvorgang hin, der in Abhängigkeit von der Molekularorientierung zur Phasengrenze Veränderungen der Potentialschwelle und damit des Austauschstroms bewirkt.

Abb. 37 zeigt den ortsabhängigen Verlauf der Feldstärke für die in Abb. 36 angegebenen Werte der Bandverbiegungen bei einer COULOMB-Adsorption im Bereich der HELMHOLTZ-Schicht. Dabei wurde zur besseren Darstellung die Ortskoordinate für den Elektrolytbereich stark gespreizt.

Der Feldstärkeverlauf in der Raumladungszone des Halbleiters berechnet sich mit Hilfe der POISSON-Gleichung (Gl. 8). Im Bereich der HELMHOLTZ-Schicht tritt infolge des linearen Potentialabfalls keine Änderung der Feldstärke auf, so daß im Elektrolyten die Feldstärke vom Maximalwert F_s innerhalb der DEBYE-Länge von ca. 10 bis 20 Å auf Null absinkt. Dies bedeutet, daß im Oberflächenbereich eines adsorbierten Fibrinogenmoleküls, insbesondere im Fall der Beleuchtung, Feldstärkeänderungen bis zu 100 kV/cm auftreten.

Als Ergebnis zeigt sich eine komplizierte Abhängigkeit des Austauschstroms zum einen von einer erforderlichen Mindestkonzentration von Löchern und zum anderen von der Oberflächenfeldstärke. Im folgenden soll daher erläu-

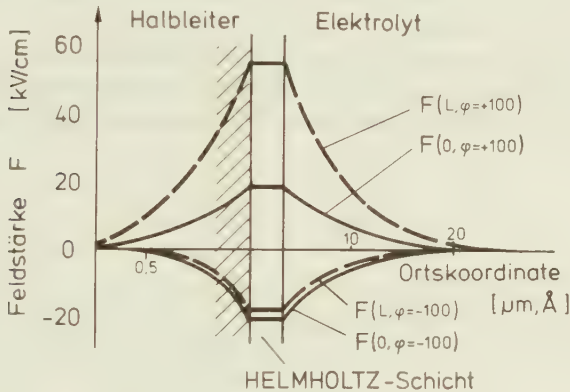


Abb. 37 Verlauf der ortsabhängigen Feldstärke im Bereich der Phasengrenze, ausgewertet für die in Abb. 36 dargestellten Bandverbiegungen
 — : ohne Beleuchtung
 ---- : mit Beleuchtung

tert werden, welche der beiden Parameter als die notwendige Voraussetzung für die Fibrinogenaktivierung anzusehen ist und anschließend, in welchem Maße die beiden elektronischen Eigenschaften der Oberfläche die Reaktionsrate der Fibrinbildung bestimmen.

c. Das System Zinndioxid (SnO_2) - Fibrinogen

Eine deutliche Veränderung der zur Verfügung stehenden besetzbaren Terme läßt sich durch die Verwendung einer Halbleiterelektrode erreichen, die einen im Vergleich zum Germanium ($\Delta E_{\text{g,Ge}} = 0.7 \text{ eV}$) größeren Bandabstand aufweist. SnO_2 -Elektroden zeichnen sich durch einen Bandabstand von

$\Delta E_{g, \text{SnO}_2} = 3.8 \text{ eV}$ aus und besitzen aufgrund ihrer meist hohen Donatorenkonzentration einen n-Leitungscharakter, der zu einer Verarmungsrandschicht im anodischen Potentialbereich führt.

Zur Bestimmung der potentialabhängigen Fibrinbildung wurden sowohl die Stromdichten als auch die Adsorptionsänderungen gemessen. Nach der Hinzugabe von Fibrinogen konnten im gesamten Potentialbereich bis $V_E = +3 \text{ V}$ weder eine Änderung der Stromdichte noch eine mit dem Elektrodenpotential bzw. der Bandverbiegung korrelierbare Absorptionsänderung nachgewiesen werden.

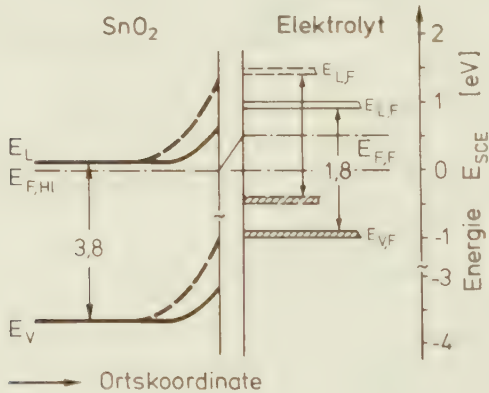


Abb. 38 Schematische Energietermverteilung des Systems SnO_2 - Fibrinogen für zwei verschiedene positive Bandverbiegungen. Darstellung bezogen auf das SnO_2 -FERMI-Niveau; Energie angegeben bezüglich der Referenzelektrode (ges. Kalomelelekt.)
(—) Ruhepotential $V_{E,B} = 0 \text{ mV}$
(---) anodisches Potential $V_E = +0.5 \text{ V}$

Das Energietermschema für das System SnO_2 -Elektrode/Fibrinogen ist in Abb. 38 sowohl für das Ruhepotential (—) als auch für einen positiven Wert dargestellt. Der Abstand zwischen dem Leitungsband und dem FERMI-Niveau im Innern des Halbleiters ist aufgrund der Donatorenkonzentration von $N_D \sim 10^{19} \text{ cm}^{-3}$ zu vernachlässigen.

Die Auswertung des Flachbandpotentials ϕ_{SO} ergab einen Wert von $\phi_{SO} = -400 \text{ mV}$. In Folge der Verarmungsrandschicht überträgt sich eine Änderung des Elektrodenpotentials vollständig auf die Bandverbiegung, so daß der lineare Zusammenhang gilt:

$$\varphi_s = V_E - V_H = V_E + 400 \text{ mV}$$

Die Lage des Valenz- und Leitungsbands für Fibrinogen bezüglich des FERMI-Niveaus $E_{F,F}$ ist entsprechend den Ergebnissen an der Germaniumelektrode mit einem Bandabstand $\Delta E_{g,F} = 1.8 \text{ eV}$ eingetragen.

Die Darstellung zeigt, daß sich im untersuchten Potentialbereich keine Möglichkeit eines Ladungsträger austauschs für das Valenzband ergibt, da es stets im Bereich der Bandlücke liegt. Die an der Phasengrenze auftretenden Oberflächenfeldstärken F_s berechnen sich gemäß Gleichung (29) und liegen in der Größenordnung von $10^2 - 10^3 \text{ kV/cm}$, die damit wesentlich höhere Werte als an der Germaniumelektrode erreichen.

Dies bedeutet, daß der Aktivierungsmechanismus nicht durch den Einfluß der Oberflächenfeldstärke ausgelöst werden kann, wenn nicht gleichzeitig eine Möglichkeit der Besetzung von Energietermen besteht. Demnach ist die Existenz von Löchern im Valenzband der Elektrode auf dem energetischen Niveau des Fibrinogenbands $E_{V,F}$ das vorrangigste Kriterium für die Ausbildung eines Austauschstroms und damit der elektrochemisch induzierten Polymerisation. Abweichend von diesen Ergebnissen zeigt sich jedoch, daß bei längerer Polarisation ($t > 1 \text{ Stunde}$) eine geringe, monoton mit der Meßdauer ansteigende Absorptionszunahme, die auf eine nicht-potential spezifische Fibrinbildung zurückzuführen ist, auftritt.

Der Ladungsträgeraustausch ist damit zu erklären, daß er über sogenannte Oberflächenzustände abläuft, die als Akzeptortermine wirken und auf der Oberfläche innerhalb der verbotenen Zone liegen. Dieses Ergebnis ist zwar für die Beurteilung des Fibrinogen/Fibrin-Reaktionsmechanismus ohne Bedeutung, muß aber im Hinblick auf die Erstellung von Kriterien für die Werkstoffentwicklung in besonderem Maße berücksichtigt werden, da der erfolgreiche Einsatz eines Implantatwerkstoffes vornehmlich von einem konstant anti-thrombogenen Langzeitverhalten abhängt.

d. Die Fibrinpolymerisation als elektrochemische Reaktion

Die Klärung der folgenden Fragen ermöglicht eine weitergehende Beurteilung des Potentialeinflusses auf den in zweifacher Weise von den elektronischen Parametern der Oberfläche abhängenden Austauschstrom:

1. In welcher Größenordnung liegt die erforderliche Mindestkonzentration besetzbarer Terme und
2. welchem Einfluß unterliegt der Polymerisationsvorgang im anodischen Potentialbereich ohne und mit Beleuchtung der Elektrode.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist eine Beschreibung des Austauschstroms durch die in Gleichung (2b) enthaltenen Größen in einfacher Form, d. h. durch einen dem Überlappungsbereich der Terme proportionalen Wert und einen konstanten Frequenzfaktor $\nu(E)$ nicht möglich (28, 29). Aufgrund der starken Wechselwirkung mit der Oberfläche, die sich im Einfluß der Feldstärke zeigt, ist vielmehr eine Abhängigkeit der Größe $\nu(E)$ vom Potential anzunehmen. Darüber hinaus existiert infolge des großen Bandabstands im Fibrinogen eine im Vergleich zur Halbleiterelektrode nur sehr geringe Anzahl von Energietermen, so daß eine Strombegrenzung bereits im Bereich sehr kleiner Austauschströme auftritt.

Eine Abschätzung der Ladungsträgerkonzentration für "eigenleitendes" Fibrinogen läßt sich gemäß der Beziehung (34)

$$n_{i,F} = \sqrt{n_o p_o} \cdot \exp(-E_g / 2kT) = 2 \left(\frac{2\pi m^* kT}{h^3} \right)^{3/2} \cdot \exp(-E_g / kT) \quad (34)$$

durchführen. Vereinfachend wird für die Auswertung die effektive Masse m^* gleich derjenigen der freien Elektronen gesetzt. Bedingt durch den großen Bandabstand von 1.8 eV ergibt sich für die Konzentration der freien Ladungsträger ein Wert in der Größenordnung von $n_F \sim 10^6 \text{ cm}^{-3}$. Für eine $n \sim 2 \text{ Ohm cm}$ dotierte Germaniumelektrode ergibt sich eine Löcherkonzentration von $p_S \approx 7 \cdot 10^{11} \text{ cm}^{-3}$, die damit um 6 Größenordnungen über dem Wert n_F liegt.

Die Unabhängigkeit des Austauschstroms von der tatsächlichen Löcherkonzentration in der Halbleiteroberfläche wird somit verständlich, da insbesondere eine für die Aktivierung erforderliche Änderung der Ladungsträger von weniger als $n_F \sim 10^6 \text{ cm}^{-3}$ mit Sicherheit ausreicht.

Der Austauschstrom bestimmt sich gemäß Gleichung (2b)

$$j_F^* = e \int_{E_{V,F}}^{E_{VF}} p_S(E)_{HL} \cdot v(E)_{HL,F} \cdot n_S(E)_F dE \quad (35)$$

aus der Integration über die in der Elektrode besetzbaren Terme $p_S(E)_{HL}$ und die vom Fibrinogen besetzten Energieniveaus $n_S(E)_F$ im Energiebereich des Fibrinogen-Valenzbands $E_{V,F}$, wobei die energieabhängige Dichteverteilung durch die Beziehungen (36)

$$\begin{aligned} p_S(E)_{HL} &= D_{V,HL} (1 - f(E)) \\ n_S(E)_F &= D_{V,F} f(E) \end{aligned} \quad (36)$$

berücksichtigt wird.

Entsprechend der Konzentration $p_s(E)_{H1}$ lassen sich zwei Grenzfälle für den Austauschstrom angeben. Als Kriterium für den Übergang gilt das Verhältnis der Löcherkonzentration zur Ladungsträgerkonzentration n_F im Fibrinogen. Im Fall einer geringen $p_s(E)_{H1}$ -Konzentration, d. h. für $p_s(E)_{H1} \ll n_F$ stellt der Festkörper den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, wie für das System SnO_2 - Fibrinogen gezeigt wurde.

Für Metalle und Halbleiter mit nicht zu großem Bandabstand ($E_g < 1.5$ eV) gilt die Bedingung

$$p_s(E)_{HL} \gg n_F \quad (37)$$

so daß der Austauschstrom im wesentlichen durch den Frequenzfaktor $\nu(E)_{H1,F}$ bestimmt wird:

$$j_F \sim \text{const.} \cdot \langle \nu(E) \rangle_{E_{V,F}} \quad (38)$$

Der Frequenzfaktor berücksichtigt die Wahrscheinlichkeit T eines quantenmechanischen Tunnelprozesses der Elektronen, die sowohl von der Breite d der Potentialschwelle an der Phasengrenze als auch von deren mittlerer Energie ΔE gemäß der Beziehung

$$T(d,E) \sim \exp \left\{ -\frac{4\pi d}{h} (2m_e \Delta E)^{1/2} \right\} \quad (39)$$

abhängt (50).

In diesem Bild wird die Aktivierungsrate im wesentlichen durch die Tunnelwahrscheinlichkeit bestimmt, die zum einen durch die Protein-Bandstruktur und zum anderen durch die Potentialschwelle im Bereich der HELMHOLTZ-Schicht vorgegeben ist.

Infolge des Einflusses der Feldstärke auf den oberflächennahen Bereich der Proteine sind Strukturänderungen anzunehmen, die sich auf die Breite d der Potentialschwelle und damit auf die Tunnelwahrscheinlichkeit $T(d(F_S), E)$

auswirken. Die Meßergebnisse zeigen, daß mit wachsender positiver Feldstärke eine Zunahme der Größe $T(d,E)$ eintritt, die mit einer Verringerung der Breite d zu erklären ist. Dies führt zu einer Zunahme der Fibrinbildung, die von der Feldstärke und damit nur indirekt von der Löcherkonzentration bzw. der Dotierung der Elektrode abhängt. Als Bestätigung dieses Zusammenhangs kann die Korrelation zwischen dem Valenzbandstrom j_F^+ (vgl. Abb. 20) und der Feldstärke (vgl. Abb. 27, gestrichelte Kurve) gelten, die einen übereinstimmenden Verlauf in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential aufweisen.

Der Einfluß der Feldstärke geht jedoch, wie die Messungen an der beleuchteten Elektrode zeigen, über die bisher diskutierten Abhängigkeiten hinaus. Zusätzlich tritt bei ausreichend hohen Feldstärken ($F_S > 50 \text{ kV/cm}$) eine bevorzugte Orientierung des Proteins beim Kontakt mit der Oberfläche auf, die eine Erhöhung des Ladungsträgeraustauschs bewirkt.

Die Abhängigkeit des Ladungsträgeraustauschs und damit der Polymerisationsmechanismus von der Anlagerung des langgestreckten Fibrinogenmoleküls ist auf spezifische Struktureigenschaften zurückzuführen. So kommt den Enden des Moleküls besondere Bedeutung zu, da sie Sitz der Fibrinopeptide sind, die beim Polymerisationsvorgang unter der Einwirkung von Thrombin abgespalten werden (14). Darüber hinaus ergaben Untersuchungen, daß sich das Molekül bevorzugt mit den Enden, entsprechend einer senkrechten Orientierung, an eine Festkörperoberfläche mit positiver Raumladung anlagert (51).

Der Aktivierungsvorgang zum Monomer erfolgt sowohl an der beleuchteten als auch unbeleuchteten Elektrode nach dem gleichen Mechanismus, jedoch mit einer unterschiedlichen Bildungsrate der Zwischenpolymere in den einzelnen Potentialbereichen. Dies hat zur Folge, daß im zeitlichen und potentialabhängigen Verlauf der Polymerisation Unterschiede in der mittleren Polymergröße und damit im Absorptionssignal auftreten.

Mit Hilfe der hier entwickelten Modellvorstellung für den Aktivierungs- und Polymerisationsvorgang des Systems Fibrinogen/Fibrin an einer polari-

sierten Festkörperoberfläche ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Entwicklung geeigneter Implantatwerkstoffe erfüllt: die Charakterisierung des Wechselwirkungsmechanismus durch materialspezifische und hier insbesondere elektronische Parameter. So bestimmen die Energie und Konzentration der besetzbaren Energieterme und die Oberflächenfeldstärke den Ladungsträgeraustausch und damit den Grad der Polymerisation oder, bezogen auf den gesamten Gerinnungsmechanismus, den Grad der Thrombogenität.

2. Kriterien für die Entwicklung antithrombogener Werkstoffe

Trotz intensiver Bemühungen haben sich in den letzten Jahren bei der Aufstellung von Kriterien für die Entwicklung von Implantatwerkstoffen keine Fortschritte gezeigt, da bis heute noch keine über die Ergebnisse von SAWYER (1) aus dem Jahr 1965 hinausgehenden Erkenntnisse über die Phasengrenzphänomene einer Fremdoberfläche im Kontakt mit Blut zur Verfügung stehen.

Die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Meßverfahren und Modellvorstellungen, die eine Korrelation zwischen den elektronischen Parametern der Oberfläche und dem gerinnungsspezifischen Protein Fibrinogen aufzeigen, bilden die Grundlage für ein rationelles Konzept zur Weiterentwicklung von Werkstoffen für den Einsatz im kardiovaskulären System.

Im Hinblick auf eine erweiterte Darstellung des elektrochemischen Aktivierungsvorgangs verschiedener Gerinnungsstufen wurden Messungen am Prothrombin/Thrombin-System durchgeführt. Zusammen mit diesen Ergebnissen erscheint es für eine erste Beurteilung ausreichend, die im Rahmen dieser Arbeit abgeleiteten Modellvorstellungen auf den Implantat-Blut-Kontakt zu übertragen. Dies steht insbesondere im Einklang mit dem Reaktionsmechanismus eines der bekanntesten Antikoagulanzen, dem Heparin, das speziell auf die letzten beiden Stufen einwirkt, a) zusammen mit einem Kofaktor des Plasmas tritt eine Inhibierung der Prothrombinaktivierung zum Thrombin ein und b) wird die Aktivierung des Fibrinogens sowie die Polymerisation der Monomere bereits im Anfangsstadium blockiert (12).

a. Das System Prothrombin/Thrombin

Die Auswertungen der Messungen lieferte für Prothrombin ein qualitativ mit dem des Fibrinogen-System übereinstimmendes Ergebnis. Aufgrund der Stromdichteabnahme im anodischen Sperrbereich einer Germaniumelektrode wurde ebenfalls ein Valenzbandstrom angenommen, der zu einer Oxidation in einen aktivierten Zustand Prothrombin⁺ führt. Das elektrochemische Verhalten von Thrombin zeigt dagegen unter gleichen experimentellen Bedingungen eine Stromdichteerhöhung, die auf eine Reduktionsreaktion hinweist.

Dieses Ergebnis, das eine wechselseitige Aufnahme und Abgabe von Elektronen mit der Festkörperoberfläche innerhalb einer einzigen Gerinnungsstufe andeutet, führt zu der Vorstellung, daß der Mechanismus der stufenweisen Aktivierung im Gerinnungssystem auf einen minimalen Bedarf "externer" Ladungsträger optimiert ist.

Zur Beurteilung der gerinnungsspezifischen Aktivität von elektrochemisch behandeltem Prothrombin und Thrombin in Abhängigkeit vom Elektrodenpotential wurde das Polymerisationsverhalten einer standardisierten Fibrinogenlösung nach der Hinzugabe der Testlösung ausgewertet. Zur Charakterisierung der Aktivität diente die Gerinnungszeit. Als Ergebnis dieser Messungen zeigte es sich, daß die elektrochemische Oxidation von Prothrombin im Bereich positiver Potentiale zu einer "Thrombin - ähnlichen" Wirkung auf die Fibrinbildung führt. Eine potentialabhängige Beeinflussung des Aktivierungsmechanismus von Thrombin auf die Polymerisation von Fibrinogen konnte im gesamten Potentialbereich nicht festgestellt werden.

b. Die Reduzierung des Austauschstroms in Abhängigkeit von der Leitfähigkeit der Festkörperoberfläche

Eine Verminderung der Aktivierungs- und Polymerisationsreaktionen der Gerinnungsstufen setzt die Reduzierung der Austauschströme voraus. Als eine der wesentlichsten Forderungen für eine Hemmung dieser Reaktionen ergibt sich die Notwendigkeit einer energetischen Trennung der Austauschniveaus.

Diese Bedingung besagt, daß keine unbesetzten Energieterme in der Oberfläche vorhanden sein dürfen, deren Energie mit den Werten der entsprechenden Niveaus der Proteine übereinstimmen. Die Größe des Überlappungsbereichs der energetischen Austauschterme wird von zwei Parametern bestimmt:

- a. die Lage der Energieterme im isolierten Festkörper 0E_F ohne Elektrolytkontakt und
- b. die Energieverschiebung der FERMI-Niveaus zum Ausgleich der elektrochemischen Potentiale der aneinander grenzenden Phasen.

Die Energieverteilung 0E_F ist eine reine materialspezifische Größe, während die Termverschiebung $-e \cdot \Delta\phi_s$, die durch eine Aufladung der Oberfläche mit Dipolen oder adsorbierten Ionen aus dem Elektrolyten entsteht, aus der gegenseitigen Wechselwirkung beider Phasen resultiert (28). Aus dem Zusammenwirken beider Parameter ergibt sich die Konzentration unbesetzter Energieniveaus im Energiebereich der besetzten Proteinbänder.

Der Erfolg einer Optimierung beider Parameter mit dem Ziel einer Reduzierung des Austauschstroms hängt wesentlich von der Stabilität der Potentialeinstellung im Blut ab. Diese zweite Bedingung ergibt sich aus der Tatsache, daß zur Einstellung einer konstanten Energietermverteilung an der Phasengrenze ein ebenfalls konstantes elektrochemisches Gleichgewicht vorliegen muß. Die Stabilität des Gleichgewichtspotentials im Blut hängt mit der Größe von Austauschströmen zusammen, die jedoch weniger durch das System der gerinnungsspezifischen Proteine als vielmehr durch die in vergleichs-

weise hohen Konzentrationen vorliegenden Redoxsysteme, wie z. B. Harnsäure, Gluthathion und Cystein, bestimmt werden. Damit keine Begrenzung dieser Ströme durch den Festkörper auftritt, muß der Werkstoff über eine ausreichend hohe Leitfähigkeit verfügen.

Die beiden wesentlichen Kriterien, die sich auf die elektronischen Eigenschaften des Implantatwerkstoffes beziehen, lauten:

1. keine unbesetzten Energieniveaus in der Festkörperoberfläche, die im Bereich der Proteinenergie E_p liegen
2. eine ausreichende Konzentration beweglicher Ladungsträger in der Oberfläche, die die Einstellung des Gleichgewichtspotentials im Blut stabilisieren.

Eine minimale Überlappung der Energieterme wird dann erreicht, wenn die Proteinterme entweder im Bereich der Bandlücke eines Halbleiters oder aber im Gebiet eines voll besetzten Valenzbands liegen.

Die Möglichkeiten einer Termeinstellung beschränken sich für ein Metall ausschließlich auf den Bereich energetisch tief liegender Niveaus, da die besetzbaren Terme bis zum FERMI-Niveau kontinuierlich (exponentiell) zunehmen. Die Zustandsdichte unterscheidet sich bei verschiedenen Metallen nur minimal und kann durch eine Aufladung der Oberfläche nicht beeinflußt werden (28). So bleibt nur der unterschiedliche Einfluß der Struktur der HELMHOLTZ-Schicht auf das Adsorptionsverhalten zu berücksichtigen, die mit der materialspezifischen Austrittsarbeit des Metalls verknüpft ist (52).

Mit zunehmendem unedlen Charakter des Metalls verschiebt sich das Ruhepotential im thermischen Gleichgewicht zu immer kathodischeren Potentialen (6), so daß eine Abnahme des Austauschstroms und damit eine Zunahme des Grads der Antithrombogenität auftreten sollte. Dies wird tatsächlich beobachtet und entspricht dem in Abb. 1 dargestellten Verhalten, da die Korrelation der Blutverträglichkeit sowohl mit dem theoretischen Normalpoten-

tial als auch mit dem Ruhepotential zu qualitativ gleichen Ergebnissen führt.

Für eine Halbleiter-Oberfläche ergeben sich zur Erfüllung der Bedingung $p_S(E_p) \sim 0$ ($\ll n_F$) zwei Möglichkeiten, wie sie anschaulich aus Abb. 39 hervorgehen, in der die $p_S(E)$ -Konzentration in Abhängigkeit von der Energie im Bereich des Valenzbands dargestellt ist.

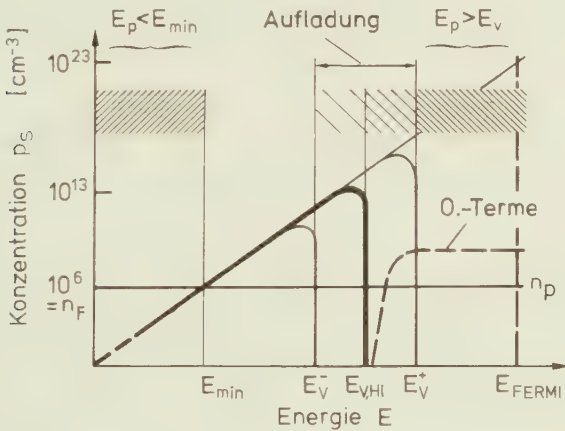


Abb. 39 Abhängigkeit der Löcherkonzentration $p_S(E)_{HL}$ in der Halbleiteroberfläche von der Energie für verschiedene Oberflächenaufladungen

Der Bereich sowohl oberhalb der Valenzbandkante $E_{V,HL}$ als auch unterhalb der Energie E_{min} entspricht dieser Anforderung. Für den Bereich der Bandlücke $E_p > E_{V,HL}$ muß jedoch der Einfluß von Störtermen (gestrichelte Kurve) beachtet werden, deren Konzentration, wie im Fall der SnO_2 -Elektrode, einen Langzeiteinsatz verhindert; für andere Halbleitermaterialien aber durchaus unterhalb der kritischen Grenze von n_F liegen kann. Eine wesentliche Einflußnahme besteht im Gegensatz zum Metall nun darin, daß

sich durch die Oberflächenaufladung die Valenzbandkante bezüglich der im thermischen Gleichgewicht festen Lage des FERMI-Niveaus verschiebt und damit für eine positive oder negative Aufladung zu einer veränderten Energieverteilung mit den neuen "Kanten"-Werten E^+ bzw. E^- führt.

So kann im Fall einer negativen Aufladung ein vorher im Energiebereich des Valenzbands liegendes Proteinniveau in den Bereich der Bandlücke fallen und somit eine Reduzierung des Austauschstroms bis auf Null bewirken.

Die hohe Variabilität der Termverteilung in Verbindung mit der Vielzahl bekannter Materialien mit halbleitender elektronischer Struktur deutet auf ein breites Spektrum von Möglichkeiten zur Realisierung blutvertraglicher Werkstoffe.

Die Verwendung eines Isolators, wie z. B. Kunststoff oder Keramik, erscheint aufgrund der großen Bandlücke ($E_g > 3$ eV) und einer sehr niedrigen $p_S(E)$ -Konzentration zwar besonders geeignet, widerspricht aber der Forderung nach einer ausreichenden Leitfähigkeit, da ein Austauschstrom zwischen dem Elektrolyten und dem Festkörper nicht auftreten kann. Derartige Oberflächen reagieren empfindlich gegenüber Adsorptionsprozessen aus dem umgebenden biologischen Medium, so daß sich in Abhängigkeit von dem momentanen Aufladungszustand mit Akzeptor- und Donatortermen eine Termverteilung einstellt, die nicht nur Fluktuationen aufweist, sondern auch gegenüber der ursprünglichen erheblich verschoben sein kann. Reine Kunststoffe ohne jegliche elektronische Leitfähigkeit sind daher ungeeignet; eine Tatsache, die durch die Erfahrung bestätigt wird.

Zusammenfassend zeigt sich, daß optimale Voraussetzungen für die Entwicklung antithrombogener Materialien im Bereich halbleitender Substanzen zu finden sind. In diesem Bild resultiert die geringe Eignung von Metallen aus einer zu geringen und die der Isolatoren aus einer zu hohen Wahrscheinlichkeit einer Energietermverschiebung bzw. dem inversen Verhalten der Leitfähigkeit. Erfolgsversprechend sind insbesondere Entwicklungen, die im Rahmen der medizinisch interessanten Polymere eine Oberflächenbeschichtung anstreben, deren elektronische Eigenschaften die beiden genannten Bedingungen erfüllen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, im Rahmen der Entwicklung von blutverträglichen Werkstoffen die materialspezifisch elektronischen und elektrochemischen Abhängigkeiten der Fibrinogen/Fibrin - und Prothrombin/Thrombin - Gerinnungsstufen aufzuzeigen.

Da eine geschlossene Darstellung der Phasengrenzreaktionen - Festkörper/Protein - die Charakterisierung des Aktivierungs- und Polymerisationsvorgangs durch festkörperphysikalische Parameter voraussetzt, wurden die Untersuchungen an einem Halbleiter/Elektrolyt Kontakt durchgeführt, die, unter Einbeziehung eines Modells über den wechselseitigen Ladungsträgeraustausch, eine Bestimmung der Energie, der Art und der Konzentration der an den Reaktionen beteiligten Ladungsträger ermöglicht.

Die Anwendung des Elementarhalbleiters Germanium in einkristalliner Form als Meßelektrode bietet zur Bestimmung der Potential- und damit der Energietermverteilung an der Phasengrenze besondere Vorteile, da sich ein elektrooptisches Verfahren, die Elektreflexion, einsetzen läßt, das selektiv und unabhängig von ablaufenden elektrochemischen Reaktionen eine Auswertung der reaktionsbestimmenden Größen erlaubt. Der Zusammenhang zwischen der Fibrinbildung und dem Elektrodenpotential während jedes einzelnen Polarisationszyklus ist experimentell erst durch den gleichzeitigen Einsatz eines zweiten optischen Verfahrens zu erreichen, das die Lichtstreuung an Polymeren ausnutzt. Der besondere Vorteil der Germaniumelektrode besteht darin, daß sich zur spektralen Trennung beider Meßsysteme für die Elektreflexion der infrarote, und für das Streulichtverfahren der ultraviolette Energiebereich einsetzen läßt.

Darüber hinaus ergeben sich aus der Verwendung von Halbleiterelektroden zusätzliche Informationen, da sich der elektronische Zustand der Oberfläche durch die Dotierung und durch die Generation von Ladungsträgern durch Beleuchtung der Elektrode in weiten Grenzen verändern läßt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Fibrinpolymerisation nur dann im Bereich positiver Bandverbiegungen abläuft, wenn eine minimale Konzentration besetzbarer Terme in der Oberfläche zur Verfügung steht. Aufgrund des geringen Austauschstroms, der zur Aktivierung erforderlich ist und als Oxidationsstrom gedeutet wird, stellt sich eine von der tatsächlichen Löcherkonzentration unabhängige Fibrinbildungsrate ein. Dieser Zusammenhang läßt sich als Folge der niedrigen Ladungsträgerkonzentration im Fibrinogen von ca. 10^6 cm^{-3} verstehen.

Die Zunahme der Fibrinbildung im anodischen Potentialbereich ist auf den Einfluß der wachsenden positiven Oberflächenfeldstärke zurückzuführen, die im Oberflächenbereich des Proteins die Potentialschwelle und damit die Tunnelwahrscheinlichkeit des Elektronentransports bestimmt. Darüber hinaus zeigt sich für Feldstärken $F_s > 50 \text{ kV/cm}$ ein Polarisierungseffekt, der eine Verringerung der Potentialschwelle und damit eine Erhöhung der Polymerisationsrate zur Folge hat.

Die Abhängigkeit nicht nur der Aktivierung des Fibrinogens zum Fibrinmonomer sondern auch der Polymerisation der Zwischenpolymere von der Energieteilerverteilung der Ladungsträger läßt auf einen intramolekularen Leitfähigkeitsmechanismus schließen. Für eine Beschreibung des elektrochemischen Verhaltens des unvernetzten als auch vernetzten Proteins Fibrinogen erweist sich die Annahme einer Bandstruktur als geeignet. Die Auswertung ergab für den Bandabstand $\Delta E_{g,F}$ einen Wert von 1,8 eV.

Die Untersuchung des Systems Prothrombin, Thrombin führte im wesentlichen zu vergleichbaren Resultaten, die für Prothrombin eine elektrochemische Aktivierung durch Oxidation im anodischen Potentialbereich mit einer dem Thrombin ähnlichen Wirkung auf die Fibrinogenpolymerisation zeigen.

Eine Reduzierung der Aktivierungs- und Polymerisationsvorgänge an einer Implantatoberfläche läßt sich durch eine Hemmung der Austauschströme erreichen, und stellt somit eines der wichtigsten Kriterien für die Werkstoffentwicklung für intravaskuläre Ersatzteile dar. Durch diese Ergebnisse läßt sich die bisher rein qualitativ erhobene Forderung einer ne-

gativen Oberflächenladung wesentlich enger eingrenzen. Eine Reaktionshemmung im Sinne der Antithrombogenität ist dann zu erreichen, wenn die Austauschniveaus des Festkörpers und der Proteine auf unterschiedlichen Energieniveaus liegen.

Die zur Aufrechterhaltung einer konstanten Potentialverteilung an der Phasengrenze erforderlichen Austauschströme mit den Redoxsystemen des Bluts erklären die Notwendigkeit einer ausreichenden Leitfähigkeit des Festkörpers. Beide Bedingungen lassen sich weder von reinen Metallen noch von Polymeren erfüllen, so daß aus elektrochemischer Sicht diejenigen Implantatoberflächen im Hinblick auf die Blutverträglichkeit als optimal gelten, die halbleitende elektronische Eigenschaften aufweisen.

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse lassen die für die Werkstoffentwicklung notwendigen Kriterien definieren. Darüber hinaus wird angenommen, daß sowohl die Möglichkeit einen bestimmten Polymerisationszustand mit Hilfe der Potentialabhängigkeit einzustellen als auch die Untersuchungen des spezifischen Zusammenhangs der Austauschströme an Elektroden mit unterschiedlichen Energietermverteilungen zu einer weiteren Eingrenzung dieser Kriterien führt.

LITERATUR

- (1) Sawyer, P.N., Brattain, W.H. und Boddy, P.J.,
in Biophysical Mechanism in vascular Hemostasis and intravascular
Thrombosis, by P.N. Sawyer, Appleton-Century-Crofts, New York,
337 (1965)
- (2) Abramson, H. A., Moyer, L.S. und Gorin, M.H.,
Electrophoresis on Proteins and the Chemistry of Cell Surfaces,
Hafner Publishing Co., Inc., New York (1964)
- (3) Sawyer, P.N. und Pate, J.W.,
Surgery, 34, 491 (1953)
- (4) Sawyer, P.N. und Srinivasan, S.,
Amer. J. Surg., 114, 42 (1967)
- (5) Sawyer, P.N., Brattain, W.H. und Boddy, P.J.,
Proc. Nat. Acad. Sci., 51, 428 (1964)
- (6) Srinivasan, S. und Sawyer, P.N.,
Jaami, 3, 116 (1969)
- (7) Lyman, D.J.,
Am. N. Y. Acad. Sci., 146, 30 (1968)
- (8) Kim, S.W., Lee, R.G., Oster, H., Coleman, D., Andrade, J.D.,
Lentz, D.J. und Olsen, D.,
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 20, 449 (1974)
- (9) Baier, R.E. und Dutton, R.C.,
J. Biomed. Mater. Res., 3, 191 (1969)

- (10) Stoner, G. und Srinivasan, S.,
J. Phys. Chem., 74, 1088 (1970)
- (11) Sawyer, P.N., Srinivasan, S., Stanczewski, B., Ramasamy, N.
und Ramsey, W.,
J. Electrochem. Soc., 121 2210 (1974)
- (12) Seegers, H.,
Blood Clotting Enzymology, Academic Press, New York (1967)
- (13) Kim, S.W. und Lee, R.G.,
Adv. Chem. Series 145, 218 (1975)
- (14) Band. N.U.,
in "Blood Clotting Enzymology" by Seegers, Academic Press,
New York (1967)
- (15) Stoner, G. und Walker, L.,
J. Biomed. Mater. Res. 3, 645 (1969)
- (16) Srinivasan, S., Duic, L., Ramasamy, N., Sawyer, P.N. und
Stoner, G.,
Ber. Bunsenges. physikalische Chemie 77, 798 (1973)
- (17) Krakow, W., Enders, G.F., Siegel, B.M. und Scherage, H.A.,
J. Mol. Biol. 71, 95 (1972)
- (18) Schaldach, M.,
Diss. D. 83 - TU Berlin, 1966
- (19) Thull, R.,
Diss. D 83 - TU Berlin, 1970

- (20) Seraphin, B.O.,
Surface Science 8, 399 (1967)
- (21) Gobrecht, H. und Thull, R.,
Ber. Bunsenges. physikalische Chemie 74, 1234 (1970)
- (22) Gobrecht, H., Thull, R. und Baur Schmidt, P.,
Z. für Naturforschung 26a, 2039 (1971)
- (23) McIntyre, J.D.E.,
1st. International Conference on Modulation Spectroscopy,
Tuscon, Arizona, 23. - 26.11.1972
- (24) Kuwana, T.,
Ber. Bunsenges. physikalische Chemie 77, 858 (1973)
- (25) Wilson, G.S. und Ryan, M.D.,
Analytic. Chem. 47, 885 (1975)
- (26) Myamlin, V.A. und Pleskov, Yu.V.,
Electrochemistry of Semiconductors, Plenum Press, New York 1967
- (27) Gurney, R.W.,
"Ions in Solution",
Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 134, 137 (1931)
- (28) Gerischer, H.,
Zschr. Phys. Chem. N.F. 26,223 (1960)
" 26,325 (1960)
" 27,48 (1961)
- (29) Blaser, R.,
Diss. D. 83 - TU Berlin, 1969

- (30) Memming, R. und Möllers, F.,
Ber. Bunsenges. physikalische Chemie 76, 469 (1972)
- (31) Heusler, K.E. und Schulze, M.,
Electrochem. Acta 20, 237 (1975)
- (32) Hein, F.,
Diss. D 83 - TU Berlin, 1967
- (33) Gerischer, H. und Beck, F.,
Z. für Elektrochemie, 63, 943 (1959)
- (34) Franz, W.,
Z. für Naturforschung 13, 484 (1958)
- (35) Keldysh, L.V.,
Sov. Phys.-JETP 7, 788 (1958)
- (36) Aspnes, D.E.,
Phys. Rev. 153, 972 (1967)
- (37) Van Hove, L.,
Phys. Rev. 89, 1184 (1953)
- (38) Lyman, D.J., Brash, J.L., Chaikin, S.W., Klein, K.G. und
Carini, M.,
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14, 250 (1968)
- (39) Morrissey, B.W. und Stromberg, R.R.,
J. of Colloid and Interface Sci. 46, 152 (1974)
- (40) Lord, R.C. und Nai-Teng, Yu.,
J. Mol. Biol. 50, 509 (1970)

- (41) Blombäck, B.,
in "Blood Clotting Enzymology", Academic Press,
New York, (1967)
- (42) Heuer, W.,
J. Chem. Phys. 26, 498 (1957)
- (43) Ferry, J.D. und Morrison, P.R.,
J. Am. Chem. Soc. 69, 388 (1947)
- (44) Dose, K.,
Photochemistry and Photobiology 6, 437 (1967)
- (45) Schottky, W.,
Z. Phys. 118, 539 (1942)
- (46) Szent-Györgi, A.,
Nature 148, 157 (1941)
- (47) Evans, M.G. und Gergely, J.,
Biochim. Biophys. Acta 3, 188 (1949)
- (48) Eley, D.D. und Spivey, D.,
Trans. Faraday Soc. 56, 1432 (1960)
- (49) Rosenberg, B. und Postow, E.,
Ann. N.Y. Acad. Sci. 227, 161 (1974)
- (50) Schultze, J.W. und Vetter, K.J.,
Electrochim. Acta 18, 889 (1973)
- (51) Stoner, G.E.,
J. Biomed. Mater. Res. 3, 655 (1969)
- (52) Frumkin, A., Damaskin, B., Grigoryev, N. und Bagotskaya, I.,
Electrochim. Acta 19, 69 (1974)

Teile der vorliegenden Dissertation sind in den folgenden Arbeiten und Vorträgen bereits veröffentlicht worden:

- (a) Baurschmidt, P., Thull, R., Schaldach, M. und Blaser, R.,
Bestimmung der Aktivierungsenergie der Fibrinogen-Fibrin-
Reaktion zur Entwicklung antithrombogener Oberflächen.
Wissenschaftlicher Kongreß "Medizin Technik",
Stuttgart 1972
- (b) Baurschmidt, P., Thull, R., Schaldach, M. und Blaser R.,
Elektrochemisches Modell der Fibrinogen-Fibrin Reaktion,
Fachberichte der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Biomedizinische Technik, Erlangen, S. 3 (1973)
- (c) Schaldach, M., Thull, R., Baurschmidt, P. und Blaser, R.,
Elektro-optische Untersuchungen zum Koagulationsmechanismus
des Systems Fibrinogen-Fibrin,
Ber. Bunsengesellschaft phys. Chemie 77, 794 (1973)
- (d) Baurschmidt, P., Schaldach, M., Thull, R. und Blaser, R.,
Electrochemical Model of the Fibrinogen-Fibrin Reaction,
Digest of the 10th Int. Conf. on Med. and Biol. Engn.,
Dresden S. 164 (1973)
- (e) Baurschmidt, P., Brauner, H., Mindt, W., Thull, R. und
Schaldach, M.,
Modell einer antithrombogenen Festkörperoberfläche,
Fachberichte der 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Biomedizinische Technik, Hannover S. 187 (1974)
- (f) Baurschmidt, P., Thull, R. und Schaldach, M.,
Optische und elektrochemische Untersuchungen zur Beurteilung
der Blutverträglichkeit implantierbarer Materialien,
Biomed. Technik (Ergänzungsband) 20, 49 (1975)

- (g) Baurschmidt, P., Thull, R. und Schaldach, M.,
Modell einer antithrombogenen Festkörperelektrode,
8. Wiss. Konf. der Gesellschaft Deutscher Naturforscher
und Ärzte, 20.-21.10.1975 in Rottach-Egern
- (h) Baurschmidt, P. und Schaldach, M.,
Application of an Electronic Reaction Model for
Non-thrombogenic Material Response,
Proc. of Europ. Soc. for Artif. Organs (ESA0) II, 165 (1975)
- (i) Baurschmidt, P. und Schaldach, M.,
Anwendung eines elektrochemischen Modells auf die Entwicklung
blutverträglicher Werkstoffe,
Biomed. Technik (Ergänzungsband) 21, 351 (1976)

VERWENDETE SYMBOLE

A	Absorption
B	Konstante
C	Phasengrenzkapazität
C_{Fbg}	Fibrinogenkonzentration
d	Dicke der Potentialschwelle
d_H	Dicke der Helmholtz-Schicht
D_L	Zustandsdichte im Leitungsband
D_{ox}	Zustandsdichte der oxidierten Ionen
D_p	Diffusionskonstante der Löcher
D_{red}	Zustandsdichte der reduzierten Ionen
D_V	Zustandsdichte im Valenzband
e	Betrag der Elementarladung
E	Energie
E_F	FERMI-Energie
E_i	Inversionsenergie
E_L	Energie des unteren Randes des Leitungsbands
E_V	Energie des oberen Randes des Valenzbands
f	Stromverstärkungsfaktor
f_M	Modulationsfrequenz
f_T	Abtastfrequenz
F	Feldstärke
F^o	Feldfunktion
F'	effektives Quasi-FERMI-Niveau
F_n	Quasi-FERMI-Niveau der Elektronen
F_p	Quasi-FERMI-Niveau der Löcher
F_s	Feldstärke an der Oberfläche
h	PLANCKsches Wirkungsquantum
j	Stromdichte
j_{gr}	Diffusionsgrenzstromdichte
j_{gr}^+	Diffusionsgrenzstromdichte der Löcher
k	BOLTZMANN-Konstante
L_{EL}	DEBYE-Länge im Elektrolyten

L_{HL}	DEBYE-Länge im Halbleiter
L_p	Diffusionslänge der Löcher
M	Modulation
m	effektive Elektronenmasse
n_A	Akzeptorenkonzentration
n_b	Elektronenkonzentration im Volumen
n_D	Donatorenkonzentration
n_i	Inversionsdichte ($\approx 2.4 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-3}$ für Germanium)
p_b	Löcherkonzentration im Volumen
R_o	mittleres Reflexionsvermögen ($\approx R(0)$)
$R(\varphi_s)$	Reflexionsvermögen in Abh. von der Bandverbiegung $\varphi_s = g(F_s)$
$R(0)$	Reflexionsvermögen ohne Feld ($F_s = 0$, $\varphi_s = 0$)
S	Signalfunktion
T	absolute Temperatur
$T(d,E)$	Tunnelwahrscheinlichkeit
u_b	reduzierte Energiegröße im Gleichgewicht
u_{bn}	reduzierte Energiegröße für Elektronen im Nichtgleichgewicht
u_{bp}	reduzierte Energiegröße für Löcher im Nichtgleichgewicht
V_E	Elektrodenpotential
$V_{E,A}$	anodisches Endpotential
$V_{E,D}$	anodisches Grenzstrom-Potential
$V_{E,F}$	Abscheidopotential für Fibrin
$V_{E,R}$	Ruhepotential
V_H	HELMHOLTZ-Potential
x	Ortskoordinate
ϵ	Konstante
δ	Konzentrationskonstante für Fibrinogen
ϵ_0	DK des Vakuums
ϵ_f	molarer Absorptionskoeffizient
ζ	Potentialabfall in der GOUY-Schicht
η_i	Reaktionsüberspannung
φ_s	Bandverbiegung an der Oberfläche
φ_{sg}	Flachbandpotential

λ_0	Lichtwellenlänge im Vakuum
$r(E)$	Frequenzfaktor
$\rho(x)$	ortsabhängige Ladungsträgerkonzentration
σ	spezifische Leitfähigkeit
τ	Trübung

Herrn Prof. Dr.-Ing. M. Schaldach möchte ich für die Ermöglichung und Förderung dieser Arbeit sowie für die vielen Anregungen meinen Dank aussprechen.

Ferner bin ich Herrn Dr.-Ing. R. Thull für wertvolle Anregungen und Diskussionen zu herzlichem Dank verbunden.

LEBENS LAUF

Am 18. Oktober 1944 wurde ich in Rothenburg/Saale als Sohn des Techn. Kaufmanns Johann-Sigmund Baur Schmidt und seiner Ehefrau Ruth, geb. Hermann, geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Heiligensee, danach das Staatliche Internatsgymnasium in Plön und das Nordseegymnasium in St. Peter-Ording, an dem ich am 15. Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur begann ich im Sommersemester 1965 das Physikstudium an der Technischen Universität Berlin. Im Jahre 1970 fertigte ich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. H. Gobrecht am II. Physikalischen Institut die Diplomarbeit mit dem Thema "Untersuchung über den Einfluß der Dotierung auf die Elektroreflexionsstruktur des Germaniums" an und beendete das Studium im Wintersemester 1971 mit der Diplom-Hauptprüfung.

Seit dem Januar 1972 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter am Zentralinstitut für Biomedizinische Technik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg auf dem Gebiet der Festkörperelektrochemie tätig.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197